

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil AOP 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

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

4.2. Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Tadalafil AOP otetaan suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

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

Hyvin matala verenpaine (< 90/50 mmHg).

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

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän ja verisuonisto

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

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

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

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

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

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

Näkö

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

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

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

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

Käyttö CYP3A4-induktorien tai -estäjien kanssa

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

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

Erektiohäiriöiden hoito

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

Postasykliini ja sen analogit

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

Bosentaani

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

Laktoosi

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiliin

Sytokromi P450:n estäjät

Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)

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

Proteaasi-inhibiittorit (mm. ritonaviiri)

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

Sytokromi P450:n induktorit

Endoteliini-1 reseptorin salpaajat (mm. bosentaani)

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

Mikrobilääkkeet (mm. rifampisiini)

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

Tadalafiliin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

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

Verenpainelääkkeet (mm. kalsiumkanavan salpaajat)

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

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

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

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

Riosiguaatti

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

Alkoholi

Tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuuksiin. Myöskään tadalafiilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia, kun tadalafiilia ja alkoholia annettiin samanaikaisesti. Tadalafiili (20 mg) ei voimistanut keskimääräistä alkoholin aiheuttamaa verenpaineen laskua (0,7 g/kg tai noin 180 ml 40 % alkoholia [vodka] 80-kiloiselle mieshenkilölle). Joillakin potilailla havaittiin kuitenkin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Tadalafiili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

CYP1A2:n substraattit (mm. teofylliini)

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

CYP2C9:n substraattit (mm. R-varfariini)

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

Asetyylisalisyylihappo

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

P-glykoproteiinin substraattit (mm. digoksiini)

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

Ehkäisytabletit

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

Terbutaliini

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

4.6. Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Fertiliteetti

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tadalafil AOP-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa plasebo- ja tadalafiiliryhmissä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat Tadalafil AOP-valmisteeseen ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvan sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihituleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa

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

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

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

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

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

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

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

Pitkäaikainen hoito

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

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

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadalafiilin vaikutusta näköaistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadalafiililla on vähäinen affiniteetti PDE6-entsyymiin PDE5-entsyymiin verrattuna. 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 parametreissa kuten siittiöiden liikkuvuus, morfologia tai follikkelia stimuloiva hormoni.

Pediatriset potilaat

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Populaatiotason farmakokinetiikka

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

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät potilaat

Terveillä iäkkäillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalafiilin (annos 10 mg) puhdistuma oli pienempi, ja se johti 25 % suurempaan altistukseen (AUC-arvo) suhteessa iältään 19–45-vuotiaisiin terveisiin koehenkilöihin. Tämä iän vaikutus ei ole kliinisesti merkitsevä eikä se anna aihetta annoksen muuttamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafiilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) heikentynyt tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialyysia vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla C_{max} oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota. Tadalafiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuus-pinta-ala) tadalafiilille suurenee, kliinistä kokemusta on rajallisesti, eikä tadalafiilin puhdistumaa voida lisätä dialyysilla.

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pugh-luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Jos tadalafiilia määrätään tälle potilasryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiiliannoksista.

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

Diabetespotilaat

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

Etnisyys

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

Sukupuoli

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi

Kroskarmelloosinatrium

natriumlauryylisulfaatti

Hydroksiopropyylise lluloosa

Polysorbaatti 80

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

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 pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Wilhelminenstraße 91/II f

1160 Wien

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35936

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.2019