

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Teva 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder ca. 88 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Okergul til gul, oval, filmdrasjert tablett. Merket «5» på den ene siden og glatt på den andre siden.
Lengde: 8,1 mm, bredde: 4,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt ved erektil dysfunksjon.

Behandling av tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos voksne menn.

Tadalafil Teva er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt er anbefalt dose 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes.

Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer regelmessig bruk av Tadalafil Teva (f.eks. minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Teva være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør revurderes regelmessig.

Benign prostatahyperplasi hos voksne menn

Anbefalt dose er 5 mg, tatt til omtrent samme tid hver dag med eller uten mat. For voksne menn som behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon er anbefalt dose også 5 mg tatt til omtrent samme tid hver dag.

Pasienter som ikke tåler tadalafil 5 mg til behandling av benign prostatahyperplasi bør vurdere alternativ behandling siden effekt av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose ved behovsbehandling 10 mg. Et daglig doseringsregime med 2,5 eller 5 mg tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Ved behovsbehandling av erektil dysfunksjon med tadalafil er anbefalt dose tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering fra den forskrivende legen. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daglig doseringsregime av tadalafil til behandling av både erektil dysfunksjon og benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning bør derfor baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering fra den forskrivende legen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med diabetes.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke tadalafil i den pediatriske populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Teva er tilgjengelig som 5 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-synteseveien. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Tadalafil skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser ble ikke inkludert i de kliniske studiene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mm Hg) eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Teva

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene, ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt. 4.3).

Før behandlingen av benign prostatahyperplasi med tadalafil startes bør pasienten undersøkes for å utelukke prostatakreft. Kardiovaskulær status bør vurderes nøye (se pkt. 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av potensielle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om tadalafil har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke-nervesparende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag, transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi, har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til tadalafil, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling bør hensiktsmessig klinisk vurdering ta hensyn til en mulig dosejustering av blodtrykksbehandlingen.

Samtidig bruk av tadalafil og α_1 -blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs korioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION er rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter

eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Teva og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere historie med hørselstap) bør pasienter rådes til å slutte å ta tadalafil og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Økt tadalafil-eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, medfører at daglig dosering av tadalafil ikke er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-doseadministrasjon av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime til behandling av enten erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell nytte-/risikoevaluering dersom Tadalafil Teva forskrives.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det medføre vevsskade i penis og permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (f.eks. skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem predisponert for priapisme (f.eks. sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Tadalafil Teva til pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin) fordi det er observert økt tadalafil-eksponering (AUC) hvis disse legemidlene kombineres (se pkt. 4.5).

Tadalafil Teva og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om ikke å ta Tadalafil Teva i slike kombinasjoner.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, som vist nedenfor. I studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg)-eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til

AUC og $C_{\max}$ -verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg)-eksponeringen (AUC) og økte $C_{\max}$ med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med hemmende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg)-eksponeringen (AUC) uten endringer i $C_{\max}$. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4-hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjoner av tadalafil (se pkt. 4.4). Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensial for legemiddelinteraksjoner mediert av hemming av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte AUC av tadalafil med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, og graden av redusert effekt er ukjent. Andre CYP3A4-indusere, som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin, kan også senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekten av nitrater. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med tadalafil (2,5 mg-20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer etter siste tadalafildose før nitratbehandling vurderes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumantagonister)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtrykkssenkende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer i minst 12 timer og kan være symptomatisk, inkludert synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med lavest mulig dose og med gradvis opptrapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin II-reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin II-reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok multiple antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling relaterte seg til graden av blodtrykksskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos

pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI-er), ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI-er ikke er utført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. minutt.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil har vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan forventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring klinisk betydning.

Alkohol

Alkoholkonsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfallet forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av Cytokrom P450

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller indusering av clearance av legemidler som metaboliseres av isoformene til CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller induserer CYP450-isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

CYP2C9-substrater (f.eks. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil Teva er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av tadalafil under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermiekonsentrasjon ble sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på tadalafil før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkningene hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, ryggsmarter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose tadalafil. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med tadalafil tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjelden	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, følelse	Synsfeltforandring,	Sentral serøs

		beskrevet som øyesmerter	hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	korioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspné, neseblødning		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem ² , plutselig hjertedød ^{1,2}	

(1) De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Bivirkninger rapportert ved overvåkning etter markedsføring, som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en lett forhøyet insidens av EKG-forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG-forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år er begrenset. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov for behandling av erektil dysfunksjon, var diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til behandling av benign prostatahyperplasi ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opptil 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard støttende behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømning til penis, som igjen frembringer ereksjon. Tadalafil har ingen effekt ved fravær av seksuell stimulering.

Effekten av PDE5-hemming av cGMP konsentrasjonen i corpus cavernosum er også observert på glatt muskulatur i prostata, blæren og deres vaskulære tilførsel. Den vaskulære relaksasjonen øker blodgjennomstrømningen. Dette kan være virkningsmekanismen for symptomreduksjon ved benign prostatahyperplasi. Det er mulig at disse vaskulære effektene suppleres med hemming av blærens afferente nerveaktivitet og relaxering av glatt muskulatur i prostata og i blæren.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som finnes i glatt muskulatur i corpus cavernosum, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent når det gjelder PDE5 enn andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent når det gjelder PDE5 enn PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som finnes i hjerte, hjerne, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent når det gjelder PDE5 enn PDE3, et enzym som finnes i hjerte og blodkar. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig, fordi PDE3 er et enzym som er involvert i hjertekontraktilitet. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent når det gjelder PDE5 enn PDE6, et enzym som finnes i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent når det gjelder PDE5 enn PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt på spermatogenesen av tadalafil 10 mg (en 6-månedersstudie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-månedersstudie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermieantall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Erektile dysfunksjoner

Det ble gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter i en hverdagssituasjon for å definere tidsrammen for responsivitet ved behovsbehandling med tadalafil. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opptil 36 timer etter dosering, og også av pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter dosering.

I en 12 ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade viste tadalafil signifikant bedring av erektil funksjon. Dette resulterte i en gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfulle forsøk hos pasienter behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) på 48 % sammenlignet med 17 % for placebo.

Tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig ble initialt undersøkt i 3 kliniske studier med 853 pasienter. Pasientene hadde varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for tadalafil 5 mg og 50 % for tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfulle forsøk henholdsvis 41 og 46 % for tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse 3 studiene var respondere til tidligere behovsbehandling med PDE5-hemmere. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-hemmere randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk tadalafil sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil ble studert i 4 kliniske studier med 12 ukers varighet og over 1500 pasienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med tadalafil 5 mg i de fire studiene var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 med placebo. Bedringene i total internasjonal prostata symptomscore inntraff allerede i første behandlingsuke. I én av studiene, som også inkluderte tamsulosin 0,4 mg som en aktiv komparator, var bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

En av studiene vurderte bedring av erektil dysfunksjon og tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos pasienter med begge tilstandene. Bedringene i erektil funksjon på den internasjonale skalaen for erektil funksjon og total internasjonal prostata symptomscore i denne studien var henholdsvis 6,5 og -6,1 for tadalafil 5 mg sammenlignet med 1,8 og -3,8 for placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 71,9 % for tadalafil 5 mg sammenlignet med 48,3 % for placebo.

Opprettholdelse av effekten ble vurdert i open label-forlengelsen av en av studiene og viste at bedringen i total internasjonal prostata symptomscore sett ved uke 12 vedvarte i opptil 1 ekstra år med tadalafil 5 mg.

Pediatrisk populasjon

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7-14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i ambulasjon, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker 51,0 meter i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av erektil dysfunksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås etter en mediantid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan Tadalafil Teva tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, noe som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen kunne gjenfinnes i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil når det gjelder PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjonene.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, hovedsakelig i fæces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urin (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn til tid og dose. Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen. Steady-state-plasmakonsentrasjoner nås innen 5 døgn med dosering én gang daglig.

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos personer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier hos personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafil-eksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administrering av en enkelt-dose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var C_{max} 41 % høyere enn hos friske individer.

Hemodialyse bidrar ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Nedsatt leverfunksjon

Tadalafil-eksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten av tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Det foreligger ikke data for administrasjon av daglig dosering tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning av Tadalafil Teva til daglig bruk bør baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering fra den forskrivende legen.

Pasienter med diabetes

Tadalafil-eksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien hos friske forsøkspersoner. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitasitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som ble gitt opptil 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesker ved en dose på 20 mg. Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn hos mennesker ved enkelt-doser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Natriumlaurylsulfat

Povidon K-12

Krysspovidon

Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering

Poly (-vinylalkohol)

Makrogol

Titandioksid (E171)
Talkum
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterpakninger
PVC/ACLAR/PVC-aluminium blisterpakninger
PVC/ACLAR/PVdC/PVC-aluminium blisterpakninger
PVC/PVdC-aluminium blisterpakninger

Pakningsstørrelser på 14, 18, 28, 30 eller 84 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger eller 14x1, 28x1, 84x1, 98x1 eller 112x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
SE-25110 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9906

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2024