

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Laktose (som monohydrat)

Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 367,584 mg laktose (as monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Gul, kapselformet, omtrent 14,3 mm lang og 7 mm bred, bikonveks filmdrasjert tablett med skråkant, merket med "T 20" på én side og ingenting på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for å gjøre tadalafil effektiv for behandling av erektil dysfunksjon.

Tadalafil Accord er indisert til voksne til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) klassifisert som WHO-funksjonsklasse II og III, for å forbedre mosjonsevnen (se pkt. 5.1).

Effekt er påvist ved idiopatisk PAH (IPAH) og IPAH forbundet med kollagen vaskulær sykdom.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt tas den anbefalte dosen 10 mg før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat.

Hos pasienter der tadalafil 10 mg ikke produserer en tilstrekkelig effekt, kan man prøve 20 mg. Det kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosefrekvens er én gang daglig.

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

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av Tadalafil Accord (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Accord 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 vurderes regelmessig.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Behandling skal kun initieres og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av PAH.

Voksne

Den anbefalte dosen er 40 mg (2 x 20 mg) tatt én gang daglig med eller uten mat.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejusteringer er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne menn med erektil dysfunksjon:

Dosejusteringer er ikke nødvendige hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan en maksimal anbefalt dose på 10 mg gis.

Dosering med 20 mg tadalafil én gang daglig er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pulmonal arteriell hypertensjon:

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er en startdose på 20 mg én gang daglig anbefalt. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig basert på individuell effekt og tolerabilitet. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon, er bruk av tadalafil ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Voksne menn med erektil dysfunksjon:

Den anbefalte tadalafil-dosen er 10 mg, tatt før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat. Det finnes begrensede kliniske data på sikkerheten til tadalafil hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Ved foreskrivning, skal det foretas en nøye individuell evaluering av nytte-/risikoforholdet. Det finnes ingen tilgjengelige data for administrering av tadalafil-doser over 10 mg til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Dosering av tadalafil én gang daglig til behandling av erektil dysfunksjon er ikke evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ved foreskrivning, bør det foretas en nøye individuell evaluering av nytte-/risikoforholdet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pulmonal arteriell hypertensjon:

Grunnet begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat levercirrhose (Child-Pugh-klasse A og B), etter enkeltdoser på 10 mg, kan en startdose på 20 mg én gang daglig overveies.

Hvis tadalafil foreskrives, skal legen foreta en nøye individuell evaluering av risikoene og fordelene. Siden pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh-klasse C) ikke er undersøkt, anbefales ikke dosering av tadalafil (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Voksne menn med erektil dysfunksjon: Dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med diabetes.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ikke relevant bruk av Tadalafil Accord i den pediatriske populasjonen vedrørende behandling av erektil dysfunksjon.

Sikkerhet og effekt av tadalafil hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Tabletter til peroral bruk.

4.3. Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier ble tadalafil påvist å forsterke de hypotensive effektene av nitrater. Dette antas å skyldes de kombinerte effektene av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-veien. Administrering av Tadalafil Accord til pasienter som bruker en type organisk nitrat, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.5).

Tadalafil Accord må ikke brukes hos menn med hjertesykdom der seksuell aktivitet frarådes. Leger skal overveie den mulige hjerterisikoen ved seksuell aktivitet hos pasienter med eksisterende kardiovaskulær sykdom.

Følgende grupper pasienter med kardiovaskulær sykdom ble ikke inkludert i kliniske studier, og bruken av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med myokardinfarkt innen de siste 90 dagene
- pasienter med ustabil angina som inntreffer under seksuelt samleie
- pasienter med hjertesvikt klassifisert av New York Heart Association som klasse 2 eller høyere innen de siste 6 månedene
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mmHg) eller ukontrollert hypertensjon
- pasienter som har hatt et slag innen de siste 6 månedene

Tadalafil Accord er kontraindisert hos pasienter som har synstap i ett øye på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne episoden var assosiert med tidligere eksponering PDE5-hemmere (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatsyklasestimulatorer, for eksempel riociguat, er kontraindisert, siden det kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Accord

Anamnese og fysisk undersøkelse skal utføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og fastslå mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før initiering av behandling for erektil dysfunksjon, skal leger overveie pasientenes kardiovaskulære status, siden hjerterisiko i noen grad er assosiert med seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som fører til lette og forbigående reduksjoner av blodtrykk (se pkt. 5.1), og forsterker derfor den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 4.3).

Evalueringen av erektil dysfunksjon skal inkludere en bestemmelse av mulige underliggende årsaker og identifisering av egnet behandling etter en egnet medisinsk evaluering. Det er ikke kjent om

tadalafil er effektivt hos pasienter som har hatt bekkenkirurgi eller radikal ikke-nervesparende prostatektomi.

Kardiovaskulær sykdom

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, hjerneslag, transitoriske iskemiske anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi, er rapportert enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. De fleste pasientene som rapporterte disse hendelsene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid umulig å fastslå definitivt om disse hendelsene er forbundet direkte med disse risikofaktorene, med tadalafil, med seksuell aktivitet eller med en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Følgende gruppe pasienter med kardiovaskulær sykdom var ikke inkludert i kliniske studier av PAH:

- pasienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklaffsykdom
- pasienter med perikardkonstriksjon
- pasienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- pasienter med signifikant dysfunksjon i venstre ventrikel
- pasienter med livstruende arytmier
- pasienter med symptomatisk koronararteriesykdom
- pasienter med ukontrollert hypertensjon.

Siden det ikke finnes kliniske data vedrørende sikkerheten av tadalafil hos disse pasientene, er bruken av tadalafil ikke anbefalt.

Pulmonale vasodilatorer kan signifikant forverre den kardiovaskulære statusen til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Siden det ikke finnes kliniske data vedrørende administrering av tadalafil til pasienter med venookklusiv sykdom, anbefales ikke administrering av tadalafil til slike pasienter. Hvis tegn på lungeødem forekommer ved administrering av tadalafil, skal muligheten for assosiert PVOD overveies.

Tadalafil har systemiske vasodilaterende egenskaper som kan føre til en forbigående nedgang av blodtrykket. Leger skal overveie nøye om slike vasodilaterende effekter, for eksempel utløpsobstruksjon i venstre ventrikel, væskedeplesjon, autonom hypotensjon eller pasienter med hvilende hypotensjon, kan ha en negativ effekt på deres pasienter med bestemte underliggende tilstander.

Hos pasienter som tar alfa₁-blokkere, kan samtidig administrering av tadalafil føre til symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonen av tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsdefekter, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller med 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 observasjonsdata på økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Siden dette kan være relevant for alle pasienter som eksponeres for tadalafil, skal pasienten rådes til å stanse bruken av Tadalafil Accord og kontakte lege umiddelbart hvis det oppstår plutselig synsdefekt, nedsatt synsskarpheit og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller med plutselig hørselstap har blitt rapportert etter bruk av tadalafil. Selv om andre risikofaktorer var tilstede i enkelte tilfeller (f.eks. alder, diabetes, hypertensjon og anamnese med hørselstap), bør pasienter rådes til å slutte å ta tadalafil og kontakte lege umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Grunnet økt eksponering for tadalafil (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende evne til å påvirke clearance ved bruk av dialyse, anbefales ikke dosering med Tadalafil Accord én gang daglig hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Det finnes begrensede kliniske data på sikkerheten ved administrasjon av enkeltdoser med tadalafil hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Hvis Tadalafil Accord foreskrives, skal legen foreta en nøye individuell evaluering av nytte-/risikoforholdet.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter med ereksjoner som varer i minst 4 timer, skal anvises om å oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles øyeblikkelig, kan det føre til skade på penisvev og permanent tap av potens.

Tadalafil Accord skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter som har tilstander som kan gjøre dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, myelomatose og leukemi).

Bruk med CYP3A4-hemmere

Forsiktighet skal utvises når Tadalafil Accord foreskrives til pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin), siden økt eksponering for tadalafil (AUC) har blitt observert ved kombinasjon av legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil Accord og andre behandlinger mot erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt ved kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon, er ikke undersøkt. Pasientene skal rådes til å unngå bruk av Tadalafil Accord i slike kombinasjoner.

Prostasyklin og dets analoger

Effekten og sikkerheten av tadalafil administrert samtidig med prostasyklin eller dets analoger, er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet er derfor anbefalt ved samtidig administrasjon.

Bosentan

Effekten av tadalafil hos pasienter som allerede bruker bosentanbehandling, er ikke definitivt påvist (se pkt. 4.5 og 5.1).

Laktose

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

Natriuminnhold

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

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble utført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, som angitt nedenfor. I interaksjonsstudiene der dosen med kun 10 mg tadalafil ble brukt, kan ikke klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser utelukkes fullstendig.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres primært av CYP3A4. Ketokonazol (200 mg daglig), en selektiv hemmer av CYP3A4, fordoblet eksponeringen for tadalafil (10 mg) (AUC) og C_{max} med 15 % sammenlignet med AUC- og C_{max} -verdier for kun tadalafil. Ketokonazol (400 mg daglig) økte eksponeringen for tadalafil (20 mg) (AUC) fire ganger og C_{max} med 22 %. Ritonavir, en proteasehemmer (200 mg to ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, fordoblet eksponeringen for tadalafil (20 mg) (AUC) uten endringer av C_{max} . Ritonavir (500 mg eller 600 mg to ganger daglig) økte eksponeringen for en enkeltdose av tadalafil (20 mg) (AUC) med 32 % og reduserte C_{max} med 30 %. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, skal andre proteasehemmere, for eksempel sakonavir, og andre CYP3A4-hemmere, for eksempel erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, administreres samtidig med forsiktighet, siden de forventes å øke plasmakonsentrasjonene av tadalafil (se pkt. 4.4).

Dette kan føre til høyere forekomst av bivirkninger angitt i pkt. 4.8.

Transportører

Rollen til transportører (for eksempel p-glykoprotein) i disposisjonen av tadalafil, er ikke kjent. Det er derfor en mulighet for legemiddelinteraksjoner mediert av hemming av transportører.

P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

Tadalafil (40 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

Cytokrom P450-induktorer

En CYP3A4-induktor, rifampicin, reduserte AUC for tadalafil med 88 % sammenlignet med AUC-verdier for kun tadalafil (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å redusere effekten av tadalafil, men i ukjent grad. Andre induktorer av CYP3A4, for eksempel fenobarbital, fenytoin og karbamazepin, kan også redusere plasmakonsentrasjonene av tadalafil.

Endotelin-1-reseptorantagonister (f.eks bosentan)

Bosentan (125 mg to ganger daglig), et substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induktor av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19, reduserte systemisk eksponering av tadalafil (40 mg én gang daglig) med 42 % og C_{max} med 27 % etter samtidig administrering av flere doser. Effekten av tadalafil hos pasienter som allerede behandles med bosentan, er ikke definitivt påvist (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC og C_{max}) av bosentan eller dets metabolitter.

Sikkerhet og effekt ved kombinasjoner av tadalafil og andre endotelin-1-reseptorantagonister, er ikke undersøkt.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier ble tadalafil (5 mg, 10 mg og 20 mg) påvist å forsterke de hypotensive effektene av nitrater. Administrering av Tadalafil Accord til pasienter som bruker en form for organisk nitrat, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene av en klinisk studie der 150 forsøkspersoner fikk døgndoser av tadalafil 20 mg i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin ved ulike tidspunkt, varte denne interaksjonen i over 24 timer, og var ikke lenger påviselig 48 timer etter siste tadalafildose. Hos en pasient foreskrevet en dose med Tadalafil Accord (2,5 mg til 20 mg), der administrering av nitrat anses å være medisinsk nødvendig i en livstruende situasjon, må man vente minst 48 timer etter siste dose av Tadalafil Accord før man overveier administrering av nitrater. Under slike omstendigheter skal nitrater kun administreres under nøye medisinsk tilsyn med egnet hemodynamisk overvåkning.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doksazosin (4 mg og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg døgndose og 20 mg som en enkeltdose) øker den blodtrykksenkende effekten av denne alfablokkeren på en signifikant

måte. Denne effekten varer i minst 12 timer, og kan være symptomatisk, inkludert synkope. Denne kombinasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier utført hos et begrenset antall friske frivillige forsøkspersoner, ble ikke disse effektene rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Forsiktighet må imidlertid utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter behandlet med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal initieres ved den minste dosen og justeres progressivt.

I kliniske farmakologiske studier ble muligheten for at tadalafil forsterker de hypotensive effektene av antihypertensiva undersøkt. Viktige klasser av antihypertensiva ble undersøkt, inkludert kalsiumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), beta-adrenerge reseptorblokkere (metoprolol), tiaziddiuretika (bendrofluazid) og angiotensin II-reseptorblokkere (ulike typer og doser, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, bortsett fra studier med angiotensin II-reseptorblokkere og amlodipin, der en 20 mg dose ble anvendt) hadde ingen klinisk signifikant interaksjon med noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologisk studie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med opptil fire klasser antihypertensiva. Hos forsøkspersoner som tok flere antihypertensiva, ble det observert en tilsynelatende forbindelse mellom endringer av ambulatorisk blodtrykk og graden av blodtrykkskontroll. I dette henseende, hos forsøkspersoner der blodtrykket ble godt kontrollert, var reduksjonen minimal og lignende den observert hos friske forsøkspersoner. Hos forsøkspersoner der blodtrykket ikke ble kontrollert, var reduksjonen høyere, selv om denne reduksjonen ikke var assosiert med hypertensive symptomer hos størsteparten av pasientene. Hos pasienter som fikk samtidige antihypertensiva, kan tadalafil 20 mg indusere en nedgang av blodtrykket, som normalt (med unntak av alfablokkeren doksazosin, se ovenfor) er liten og sannsynligvis ikke klinisk relevant. En analyse av kliniske studiedata fra fase 3 viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som tok tadalafil med eller uten antihypertensiva. Eget klinisk rådgivning skal imidlertid gis til pasienter vedrørende en mulig nedgang av blodtrykket ved behandling med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additivt systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat påvist å forsterke de hypotensive effektene av PDE5-hemmere. Det var ingen holdepunkter for en gunstig klinisk effekt ved kombinasjonen i den undersøkte populasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet tadalafil 5 mg administrert samtidig med finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg med hensyn til lindring av BPH-symptomer, ble ingen nye bivirkninger identifisert. Siden en formell legemiddelinteraksjonsstudie som evaluerte effektene av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI-er), ikke er utført, må imidlertid forsiktighet utvises når tadalafil administreres samtidig med 5-ARI-er.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologisk studie, fantes det ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten (3,5 spm) økning i hjerterytmen. Selv om denne effekten er liten og ikke signifikant i denne studien, skal den tas i betraktning ved samtidig administrering av disse legemidlene.

P-piller

Ved steady-state økte tadalafil (40 mg én gang daglig) eksponeringen av etinyløstradiol (AUC) med 26 % og C_{max} med 70 % sammenlignet med p-piller administrert med placebo. Det var ingen statistisk signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, hvilket antyder at effekten av etinyløstradiol skyldes hemming av mage-/tarmsulfatering av tadalafil. Den kliniske relevansen av dette funnet er uvisst.

Terbutalin

En lignende økning av AUC og $C_{\max}$ observert med etinyløstradiol kan forventes med peroral administrering av terbutalin, sannsynligvis grunnet hemming av mage-/tarmsulfatering av tadalafil. Den kliniske relevansen av dette funnet er uvisst.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,8 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon med tadalafil (10 mg eller 20 mg). I tillegg ble ingen endringer av tadalafil konsentrasjoner observert 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkohol ble administrert på en måte som optimerer hastigheten av alkoholabsorpsjon (fasting over natten frem til 2 timer etter alkoholinntak).

Tadalafil (20 mg) forsterket ikke den gjennomsnittlige nedgangen av blodtrykk grunnet alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml alkohol [vodka] hos en mann på 80 kg), men hos enkelte forsøkspersoner ble det observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon. Når tadalafil ble administrert med lavere doser alkohol (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med en lignende effekt som ved kun alkohol. Effekten av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Cytokrom P450-metaboliserte legemidler

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller induksjon av clearance av legemidler metabolisert av CYP450-isoformer. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller inducerer CYP450-isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen klinisk signifikant effekt på eksponering (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), og tadalafil hadde heller ingen effekt på endret protrombintid induisert av warfarin.

Acetylsalisylsyre

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

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika ble ikke utført.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3)). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tadalafil Accord under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tadalafil i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tadalafil Accord skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det er observert effekter hos hunder som kan tyde på nedsatt fertilitet. To etterfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om en redusert konsentrasjon av sædceller ble observert hos enkelte 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. Selv om frekvensen av rapportert svimmelhet i placebo- og tadalafilgruppene i kliniske studier var lignende, skal pasienter være klar over hvordan de reagerer på Tadalafil Accord før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen til tadalafil ved erektil dysfunksjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som tar tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi, var hodepine, dyspepsi, rygg smerter og myalgi, der insidensen øker i takt med dosen av tadalafil. De rapporterte bivirkningene var forbigående, og som regel milde til moderate. De fleste tilfeller av hodepine med tadalafil dosert én gang daglig forekommer innen de første 10 til 30 dagene etter initiert behandling.

Tabell med bivirkninger

Tabellen under angir bivirkningene observert fra spontan rapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (bestående av totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) for 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 ifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Overfølsomhetsreaksjoner	Angioødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Hjerneslag ¹ (inkludert blødningshendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Tåkesyn, smerter i øynene	Defekt i synsfeltet, opphovning i øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell fremre iskemisk optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikulær arytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , Hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Tett nese	Dyspné, epistakse		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominalsmerte r, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urticaria, Stevens-Johnsons 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>				
		Brystsmerte ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem ² , plutselig hjertedød ^{1,2}	

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

² Bivirkninger observert i overvåkning etter markedsføring som ikke ble observert i placebokontrollerte kliniske studier.

³ Hyppigere rapportert når tadalafil administreres til pasienter som allerede tar antihypertensiva.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En noe høyere forekomst av EKG-abnormiteter, primært sinusbradykardi, er rapportert hos pasienter behandlet med tadalafil én gang daglig sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG-abnormitetene var ikke assosiert med bivirkninger.

Andre spesielle populasjoner

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

Sammendrag av sikkerhetsprofilen til tadalafil ved pulmonal arteriell hypertensjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene, som forekommer hos $\geq 10\%$ av pasienter i behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg var hodepine, kvalme, rygg smerter, dyspepsi, rødme, myalgi, nasofaringitt og smerter i ekstremitetene. De rapporterte bivirkningene var forbigående, som regel milde eller moderate. Data om bivirkninger er begrenset hos pasienter over 75 år.

I den sentrale placebokontrollerte studien av tadalafil for behandling av PAH, ble totalt 323 pasienter behandlet med tadalafil ved doser fra 2,5 mg til 40 mg daglig og 82 pasienter ble behandlet med placebo. Behandlingens varighet var 16 uker. Den totale frekvensen av seponering grunnet bivirkninger var lav (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Trehundreogfemtisyv (357) pasienter som fullførte den sentrale studien ble innmeldt i en langvarig forlengelsesstudie. Undersøkte doser var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

Tabell med bivirkninger

Tabellen under angir bivirkningene rapportert under den placebokontrollerte kliniske studien hos pasienter med PAH behandlet med tadalafil. Tabellen inkluderer også enkelte bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring med tadalafil ved behandling av erektil dysfunksjon hos menn. Disse bivirkningene er enten tilordnet frekvensen "Ikke kjent", siden frekvensen hos pasienter med PAH ikke kan anslås utifra de tilgjengelige data eller tilordnet en frekvens basert på kliniske studiedata fra den sentrale placebokontrollerte studien av tadalafil.

Frekvensberegning: 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 utifra tilgjengelige data).

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 $< 1/1000$)	Ikke kjent¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
	Overfølsomhetsreaksjoner ⁵			Angioødem
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine	Synkope, migrene ⁵	Krampeanfall ⁵ , forbigående amnesi ⁵		Slag ² (inkludert blødningshendelser)
<i>Øyesykdommer</i>				
	Tåkesyn			Non-arteriell fremre iskemisk optikusnevropati (NAION), Retinal vaskulær okklusjon, defekt i synsfeltet
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus		Plutselig hørseltap
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner ^{2, 5}	Plutselig hjertedød ^{2, 5} ,		Ustabil angina pectoris,

		takykardi ^{2, 5}		ventrikulær arytmi, myokardinfarkt ²
<i>Karsykdommer</i>				
Rødme	Hypotensjon	Hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
Nasofaryngitt (inkludert tett nese, tette bihuler og rhinitt)	Epistakse			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme, dyspepsi (inkludert smerter/ubehag i abdomen, ³)	Brekninger, gastroøsofageal refluks			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett	Urticaria ⁵ , hyperhidrose (svetting) ⁵		Stevens-Johnsons Syndrom, eksfoliativ dermatitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
Myalgi, rygg smerter, smerter i ekstremitetene (inkludert ubehag i armer og ben)				
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Økt uterin blødning ⁴	Priapisme ⁵ , blødning fra penis, hematospermi		Langvarige ereksjoner
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Ansiktsødem, brystsmerter ²			

(1) Bivirkninger som ikke er rapportert i registreringsstudier og ikke kan anslås utifra tilgjengelige data. Bivirkningene er inkludert i tabellen som et resultat av data etter markedsføring eller kliniske studiedata fra bruken av tadalafil ved behandling av erektil dysfunksjon.

(2) De fleste pasienter der disse bivirkningene er rapportert, hadde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer.

(3) Faktiske inkluderte MedDRA-termer er ubehag og smerter i abdomen, smerter i nedre og øvre abdomen og ubehag i magen.

(4) Kliniske ikke-MedDRA-termer skal inkludere rapporter av tilstander med unormal/kraftig menstruasjonsblødning, for eksempel menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal blødning.

(5) Bivirkninger er inkludert i tabellen som et resultat av data etter markedsføring eller kliniske studiedata fra bruken av tadalafil ved behandling av erektil dysfunksjon, og frekvensberegningene er kun basert på 1 eller 2 pasienter som opplevde bivirkningen i den sentrale placebokontrollerte studien av tadalafil.

(6) Hodepine var den hyppigst rapporterte bivirkningen. Hodepine kan forekomme ved starten av behandlingen, men avtar over tid hvis behandlingen fortsettes.

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

Enkeltdoser på opptil 500 mg er administrert til friske forsøkspersoner, og flere døgndoser på opptil 100 mg er administrert til pasienter. Bivirkninger var lignende de observert ved lavere doser. Ved overdosering skal standard støttetiltak innføres ved behov. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til eliminasjon av tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, Legemidler brukt ved erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5).

Erektil dysfunksjon

Når seksuell stimulering forårsaker lokal frisetting av nitrogenoksid, produserer hemming av PDE5 av tadalafil økte nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette fører til at den glatte muskulaturen slapper av og blodet strømmer inn i penisvevet, slik at det oppstår en ereksjon. Tadalafil har ingen effekt hvis det ikke foreligger seksuell stimulering.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Pulmonal arteriell hypertensjon er assosiert med nedsatt frisetting av nitrogenoksid av det vaskulære endotelet og påfølgende reduksjon av cGMP-konsentrasjoner i den pulmonale vaskulære glatte muskulaturen. PDE5 er den primære fosfodiesterasen i den pulmonale vaskulaturen. Hemming av PDE5 av tadalafil øker konsentrasjonene av cGMP, hvilket fører til avslapning av de pulmonale vaskulære glatte muskelcellene og vasodilatasjon i den pulmonale karsengen.

Farmakodynamiske effekter

Studier *in vitro* har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som finnes i den glatte muskulaturen i corpus cavernosum, den vaskulære og viscereale glatte muskulaturen, skjelettmuskulaturen, blodplatene, nyrene, lungene og cerebellum. Tadalafil har en mer potent effekt på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent for PDE5- enn for PDE1-, PDE2- og PDE4-enzymene som finnes i hjertet, hjernen, blodkarene, leveren og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE3, et enzym som finnes i hjertet og blodårene.

Denne selektiviteten for PDE5 over PDE3 er viktig, siden PDE3 er et enzym som inngår i hjertets kontraktilitet. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE6, et enzym som finnes i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE7 til og med PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Erektil dysfunksjon

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

Hos friske personer som fikk tadalafil 20 mg 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 overensstemmende med tadalafils lave affinitet til 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 av tadalafil på spermatogenesis ved 10 mg (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil i doser på 2 til 100 mg er evaluert i 16 kliniske studier med totalt 3250 pasienter, inkludert pasienter med ulike alvorlighetsgrader av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig), etiologier, aldre (21–86 år) og etnisiteter. De fleste pasienter rapporterte erektil dysfunksjon som varte i minst ett år. I de primære effektstudiene i generelle populasjoner rapporterte 81 % av pasienter at tadalafil forbedret ereksjon sammenlignet med 35 % med placebo. Pasienter med erektil dysfunksjon av alle alvorlighetsgrader rapporterte også forbedret ereksjon ved bruk av tadalafil (henholdsvis 86 %, 83 % og 72 % for mild, moderat og alvorlig, sammenlignet med 45 %, 42 % og 19 % med placebo). I de primære effektstudiene var 75 % av samleieforsøk vellykket hos pasienter behandlet med tadalafil sammenlignet med 32 % med placebo.

I en 12-ukers studie utført på 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon sekundært til ryggradsskade, førte tadalafil til en signifikant forbedring av den erektile funksjonen, som førte til en gjennomsnittlig andel vellykkede forsøk per forsøksperson hos pasienter behandlet med tadalafil 10 mg eller 20 mg (fleksibel dose, behovsbehandling) på 48 % sammenlignet med 17 % med placebo.

Pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne (PAH)

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 405 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Tillatt bakgrunnsbehandling inkluderte bosentan (stabil vedlikeholdsdose på opptil 125 mg to ganger daglig) og kroniske antikoagulantia, digoksin, diuretika og oksygen. Over halvparten (53,3 %) av pasientene i studien fikk samtidig behandling med bosentan.

Pasienter ble randomisert til én av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Pasienter var minst 12 år gamle og hadde diagnostisert PAH som var idiopatisk relatert til kollagen sykdom, relatert til bruk av anoreksika, relatert til infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV), relatert til en atrial septumdefekt, eller relatert til en minst ett år lang kirurgisk reparasjon av en medfødt systemisk-til-pulmonal shunt (for eksempel ventrikulær septumdefekt, åpenstående ductus arteriosus). Gjennomsnittsalder for alle pasienter var 54 år (14 til 90 år), hvorav de fleste pasientene var kaukasiske (80,5 %) og kvinnelige (78,3 %). Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) var primært idiopatisk PAH (61,0 %) og relatert til kollagen vaskulær sykdom (23,5 %). De fleste pasienter hadde en Verdens helseorganisasjon (WHO)-funksjonsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Gjennomsnittlig baseline for 6-minutters gåavstand (6MWD) var 343,6 meter.

Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline ved uke 16 i 6-minutters gåavstand (6MWD). Kun tadalafil 40 mg oppnådde de protokolldefinerte signifikansnivåene med en

placebojustert median økning av 6MWD på 26 meter ($p=0,0004$; 95 % KI: 9,5, 44,0; forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 33 meter, 95 % KI: 15,2, 50,3). Forbedringen av gåavstand ble tydelig fra 8 ukers behandling. Signifikant forbedring ($p<0,01$) av 6MWD ble påvist ved uke 12 når pasienter ble bedt om å utsette bruken av studielegemidlet for å reflektere det laveste nivået av virkestoffet. Resultater var som regel konsekvent i undergrupper etter alder, kjønn, PAH-etiologi og baseline WHO-funksjonsklasse og 6MWD. Placebojustert median økning av 6MWD var 17 meter ($p=0,09$; 95 % KI: -7,1, 43,0; forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 23 meter, 95 % KI: -2,4, 47,8) hos disse pasientene som fikk tadalafil 40 mg i tillegg til deres samtidige bosentan ($n = 39$), og var 39 meter ($p<0,01$, 95 % KI: 13,0, 66,0; forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 44 meter, 95 % KI: 19,7, 69,0) hos disse pasientene som fikk tadalafil 40 mg som monoterapi ($n=37$).

Andelen pasienter med forbedret WHO-funksjonsklasse innen uke 16 var lignende i gruppene med tadalafil 40 mg og placebo (23 % vs. 21 %). Insidensen av klinisk forverring innen uke 16 hos pasienter behandlet med tadalafil 40 mg (5 %, 4 av 79 pasienter) var mindre enn placebo (16 %; 13 av 82 pasienter). Endringer av Borg-dyspnéscore var små og ikke-signifikante med både placebo og tadalafil 40 mg.

Pediatrik populasjon

En enkeltstudie er utført hos pediatriske pasienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD), uten holdepunkter for effekt. Den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte parallellstudien av tadalafil med 3 grupper ble utført hos 331 gutter i alderen 7–14 år med DMD som fikk samtidig behandling med kortikosteroider. Studien inkluderte en 48-ukers dobbeltblindet periode der pasienter ble randomisert til tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, eller placebo daglig. Tadalafil viste ingen effekt mht. å hemme ambulatorisk nedsettelse, samt målt av det primære endepunktet 6 minutters gåavstand (6MWD): minste kvadraters (LS) gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker var -51,0 meter (m) i placebogruppen, sammenlignet med -64,7 m i gruppen med tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og -59,1 m i gruppen med tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). I tillegg var det ingen holdepunkter for effekt fra noen av sekundæranalysene utført i denne studien. De totale sikkerhetsresultatene fra denne studien var som regel konsekvente med den kjente sikkerhetsprofilen til tadalafil og med bivirkningene forventet i den pediatriske DMD-populasjonen som fikk 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 og i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil absorberes effektivt etter peroral administrering, og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås ved en median tid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter peroral dosering er ikke fastslått.

Siden hastigheten og omfanget av absorpsjon av tadalafil ikke påvirkes av mat, kan Tadalafil Accord tas med eller uten mat. Tidspunktet for doseringen (morgen eller kveld) hadde ingen klinisk relevante effekter på hastigheten og omfanget av absorpsjonen.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 63 l, hvilket indikerer at tadalafil distribueres i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner bindes 94 % av tadalafil i plasma til proteiner. Proteinbinding påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Under 0,0005 % av den administrerte dosen ble påvist i sæden til friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres primært av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den primære sirkulerende metabolitten er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil for PDE5, og forventes derfor ikke å være klinisk aktiv ved observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig peroral clearance av tadalafil er 2,5 l/t og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske forsøkspersoner. Tadalafil utskilles primært som inaktive metabolitter, hovedsakelig i feces (ca. 61 % av dosen), og i mindre grad i urin (ca. 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Over doseområdet 2,5 mg til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen hos friske forsøkspersoner. Mellom 20 mg og 40 mg observeres en mindre enn proporsjonal økning av eksponeringen. Ved dosering av tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig, oppnås steady-state-plasmakonsentrasjoner innen 5 dager, og eksponeringen er ca. 1,5 ganger den etter en enkeltdose.

Populasjonsfarmakokinetikk

Farmakokinetikk fastslått med hensyn til populasjon hos pasienter med erektil dysfunksjon, er lignende farmakokinetikken hos forsøkspersoner uten erektil dysfunksjon.

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon som ikke får samtidig bosentan, var gjennomsnittlig eksponering av tadalafil ved steady-state etter 40 mg 26 % høyere sammenlignet med de hos friske forsøkspersoner. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i C_{max} sammenlignet med friske frivillige. Resultatene antyder lavere clearance av tadalafil hos pasienter med pulmonal hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre forsøkspersoner (fra 65 år) hadde lavere peroral clearance av tadalafil, hvilket førte til en 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner fra 19 til 45 år. Denne effekten av alder er ikke klinisk signifikant, og nødvendiggjør ikke dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologiske studier ved bruk av en enkeltdose med tadalafil (5 til 20 mg), blir eksponeringen for tadalafil (AUC) omtrent fordoblet hos forsøkspersoner med lett (kreatininclearance 51 til 80 ml/min.) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/min.) nedsatt nyrefunksjon og hos forsøkspersoner med nyresykdom i sluttstadiet på dialyse. Hos hemodialysepasienter var C_{max} 41 % høyere enn den observert hos friske forsøkspersoner. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til eliminasjon av tadalafil.

Grunnet økt eksponering for tadalafil (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende evne til å påvirke clearance ved bruk av dialyse, anbefales ikke tadalafil hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Eksponering for tadalafil (AUC) hos forsøkspersoner med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske forsøkspersoner når en dose på 10 mg administreres. Det foreligger begrensede data vedrørende sikkerheten til tadalafil hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Hvis tadalafil foreskrives én, skal legen foreta en nøye individuell evaluering av fordelene og risikoene. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med diabetes

Eksponering for tadalafil (AUC) hos pasienter med diabetes var ca. 19 % lavere enn AUC-verdien hos friske forsøkspersoner etter en 10 mg dose. Ingen dosejustering var nødvendig basert på forskjellen innen eksponering.

Rase

Farmakokinetiske studier har inkludert forsøkspersoner og pasienter fra ulike etniske grupper, og ingen forskjeller innen den typiske eksponeringen for tadalafil har blitt identifisert. Ingen dosejustering er nødvendig.

Kjønn

Hos friske kvinnelige og mannlige forsøkspersoner etter enkelte og flere doser av tadalafil, ble ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering observert. Ingen dosejustering er nødvendig.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet.

Det fantes ingen holdepunkter for teratogenitet, embryotoksitet eller føtal toksisitet hos rotter eller mus som fikk opptil 1000 mg/kg/døgn tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen uten observert effekt 30 mg/kg/døgn. Hos drektige rotter var AUC for kalkulert fritt legemiddel ved denne dosen ca. 18 ganger human AUC ved en dose på 20 mg.

Nedsatt fertilitet hos hann- og hunnrotter ble ikke påvist. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder ved doser på 25 mg/kg/døgn (hvilket førte til minst 3 ganger høyere eksponering [område 3,7–18,6] enn den observert hos mennesker som fikk en enkeltdose på 20 mg) eller mer, inntraff en regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som førte til redusert spermatogenese hos enkelte hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Sorbitanstearat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Talkum
Gult jernoksid (E172)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket inn i gjennomsiktige PVC/PE/PVdC-aluminumsblisterpakninger.

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

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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10612

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 2016

Dato for siste fornyelse: 08. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

15.03.2024