

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter
Tadalafil Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter
Tadalafil Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 83,8 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 167,7 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 335,4 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

5 mg filmdrasjerte tabletter:

Gulbrun til gul, oval filmdrasjert tablett på ca. 8 x 4 mm. På den ene siden er tablettene preget med "5" og på den andre siden er tablettene glatte.

10 mg filmdrasjerte tabletter:

Gulbrun til gul, oval filmdrasjert tablett på ca. 11 x 6 mm. På den ene siden er tablettene preget med "10" og på den andre siden er tablettene glatte.

20 mg filmdrasjerte tabletter:

Gulbrun til gul, oval filmdrasjert tablett på ca. 15 x 9 mm. På den ene siden er tablettene preget med "20" og den andre siden har delestrek.

Tabletten kan deles i to og/eller fire like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tadalafil Sandoz 5 mg, 10 mg og 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn. Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Tadalafil Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter:

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

Tadalafil Sandoz 20 mg filmdrasjerte tabletter:

Voksne

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten (se pkt. 5.1).

Det er vist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med kollagen vaskulær sykdom.

Pediatriisk populasjon

Behandling av pediatriiske pasienter fra 2 år og eldre med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektile 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 prøves.

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 en regelmessig bruk av tadalafil (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose tadalafil 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 hver dag. Dosen kan reduseres til 2,5 mg daglig basert på individuell tolerabilitet.

Det bør vurderes regelmessig om et vedvarende daglig doseringsregime er hensiktsmessig.

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 tadalafil 2,5 mg ikke har vist effekt ved behandling av benign prostatahyperplasi.

Pulmonal arteriell hypertensjon

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

Voksne

Anbefalt dose er 40 mg (2 x 20 mg) én gang daglig, med eller uten mat.

Pediatrisk populasjon (fra 2 år til 17 år)

De anbefalte dosene som skal tas én gang daglig basert på alder og vekt hos pediatriske pasienter er vist under.

Pediatriske pasienters alder og/eller vekt	Anbefalt daglig dose og doseringsregime
Alder $\geq$ 2 år Kroppsvekt $\geq$ 40 kg Kroppsvekt $<$ 40 kg	40 mg (to 20 mg tabletter) én gang daglig 20 mg (én 20 mg tablett eller 10 ml mikstur, suspensjon, 2 mg/ml tadalafil*) én gang daglig

*Mikstur, suspensjon er tilgjengelig for administrering til pediatriske pasienter som trenger 20 mg eller mindre, og som ikke kan svelge tabletter.

Hos pasienter $<$ 2 år er ingen farmakokinetiske eller effektdata tilgjengelig fra kliniske studier. Passende dose med tadalafil hos barn mellom 6 måneder og $<$ 2 år har ikke blitt fastslått. Tadalafil er ikke anbefalt til bruk hos denne aldersgruppen.

Forsinket dose, glemt dose eller oppkast

Hvis det er en forsinkelse i administrasjon av tadalafil, men det fortsatt er innen samme dag, bør dosen tas uten endringer i de påfølgende doseringsregimene. Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved glemt dose.

Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved oppkast.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Dosejusteringer hos eldre pasienter er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

- Voksne menn med erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg ved behovsbehandling. Et daglig doseringsregime på 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).
- Pulmonal arteriell hypertensjon:
Voksne og pediatrisk populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)
En startdose på 20 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig basert på individuell effekt og tolerabilitet. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)

En startdose på 10 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter $<$ 40 kg med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 20 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

- Voksne menn med erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi: Ved behovsbehandling av erektil dysfunksjon med tadalafil er anbefalt dose 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, 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

forskrivende lege. 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, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering fra forskrivende lege (se pkt. 4.4 og 5.2).

- Pulmonal arteriell hypertensjon:

Voksne og pediatrisk populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), kan en startdose på 20 mg én gang daglig vurderes.

Pediatrisk populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)

En startdose på 10 mg én gang daglig kan vurderes for pasienter < 40 kg med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dersom tadalafil forskrives bør en grundig individuell nytte-/risikovurdering foretas for pasienter i alle aldre, av forskrivende lege. Pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt, og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Diabetes

Hos voksne menn med erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi: Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

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

Dosering og effekt av tadalafil hos barn <2 år har ikke blitt fastslått med hensyn til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8. og 5.1.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Kliniske studier har vist at tadalafil forsterker den blodtrykksenkende effekten av nitrater.

Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-veien. 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 hjertesykdom der seksuell aktivitet frarådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med diagnostiserte kardiovaskulære lidelser.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i kliniske studier 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 klassifisert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 måneder
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mmHg), 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. av non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer (se punkt 4.4).

Samtidig administrering av fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer, f.eks. riociguat, er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med tadalafil hos voksne menn med erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi
Før farmakologisk behandling overveies, skal anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi og fastslå mulige underliggende årsaker.

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 med seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekten av nitrater (se pkt 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle 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 nervebevarende).

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

Kardiovaskulære sykdommer

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag, transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Flesteparten av pasientene som opplevde noen av disse hendelsene, hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan uansett 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.

Pasienter med følgende kardiovaskulære lidelser var ikke inkludert i de kliniske studiene av PAH:

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

Siden det ikke foreligger kliniske data vedrørende sikkerhet av tadalafil hos disse pasientene, er bruk av tadalafil ikke anbefalt.

Pulmonale vasodilatorer kan signifikant forverre den kardiovaskulære statusen til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Siden det ikke foreligger kliniske data på administrering av tadalafil til pasienter med venookklusiv sykdom, er administrering av tadalafil til slike pasienter ikke anbefalt. Dersom det oppstår tegn på pulmonalt ødem når tadalafil er administrert bør muligheten for assosiert PVOD vurderes.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaper som kan resultere i forbigående blodtrykksfall. Leger bør nøye vurdere hvorvidt pasienter med enkelte underliggende tilstander, som f.eks. alvorlig venstre ventrikel utløpsobstruksjon, væskemangel, autonom hypotensjon eller pasienter med hvilehypotensjon, kan bli berørt negativt av slike vasodilatoriske effekter.

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

Samtidig bruk av tadalafil og alfa₁-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er derfor ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSC) og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSC forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Angående 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 kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser, nedsatt syn og/eller synsforvrengning skulle oppstå (se pkt 4.3). Pasienter med kjent arvelig degenerativ retinal sykdom, inkludert retinitis pigmentosa, ble ikke inkludert i studiene og bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt.

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, tidligere historie med hørselstap og tilhørende bindevevssykdom) bør pasienter rådes til straks å søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Økt eksponering av tadalafil (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 administrasjon av enkeltdose av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Hvis Tadalafil Sandoz foreskrives, skal legen foreta en nøye individuell nytte-/risikovurdering. Administrering én gang daglig er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Priapisme har vært rapportert hos menn som har blitt behandlet med PDE5-hemmere. 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 oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Bruk sammen med CYP3A4-indusere eller -hemmere

Bruk av tadalafil er ikke anbefalt hos pasienter som får kronisk behandling med potente CYP3A4-indusere, som rifampicin (se pkt. 4.5).

Bruk av tadalafil er ikke anbefalt hos pasienter som får samtidig behandling med potente CYP3A4-indusere, som ketokonazol og ritonavir (se pkt. 4.5).

Behandlinger av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter skal informeres om ikke å bruke tadalafil sammen med disse legemidlene.

Prostacyklin og prostacyklinanaloger

Sikkerhet og effekt av tadalafil administrert samtidig med prostacyklin eller prostacyklinanaloger er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig administrasjon.

Bosentan

Effekten av tadalafil hos pasienter som behandles med bosentan er ikke definitivt påvist (se pkt. 4.5 og 5.1)

Tadalafil Sandoz inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, se nedenfor. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan ikke klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser fullstendig utelukkes.

Effekter av andre legemidler på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Azolfungicider (f.eks. ketokonazol)

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet eksponeringen av tadalafil (10 mg) (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) firedoblet eksponeringen av tadalafil (20 mg) (AUC) og økte C_{max} med 22 %.

Proteasehemmere (f.eks. ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) uten endringer i C_{max} . Ritonavir (500 mg eller 600 mg 2 ganger daglig) økte eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) med 32 % og reduserte C_{max} med 30 %.

Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som sakinavir, og andre CYP3A4-hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4). Dette kan føre til høyere forekomst av bivirkninger angitt i pkt. 4.8.

Transportproteiner

Rollen til transportproteiner (f.eks. p-glykoprotein) ved distribusjonen av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor en mulighet for legemiddelinteraksjoner mediert av hemming av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

Antimikrobielle legemidler (f.eks. rifampicin)

En CYP3A4-induser, rifampicin (600 mg daglig), reduserte AUC for tadalafil med 88 % og C_{max} med 46 % relativt til AUC- og C_{max} -verdiene for tadalafil alene (10 mg). Redusert eksponering kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, men hvor mye effekten reduseres er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Endotelin-1-reseptorantagonister (f.eks. bosentan)

Bosentan (125 mg to ganger daglig), et substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19, reduserte systemisk eksponering av tadalafil (40 mg 1 gang daglig) med 42 % og C_{max} med 27 % etter gjentatt samtidig administrering. 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 and C_{max}) av bosentan eller bosentans metabolitter. Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av tadalafil og andre endotelin-1-reseptorantagonister er ikke undersøkt.

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. Administrering av tadalafil til pasienter som behandles med enhver form for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 forsøkspersoner ble gitt 20 mg tadalafil som døgndose i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer. Interaksjonen var ikke påviselig 48 timer etter siste dose med tadalafil. Hos en pasient foreskrevet en dose med tadalafil (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 før man overveier administrering av nitrater. Ved slike tilfeller skal nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og egnet hemodynamisk overvåkning.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

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

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige forsøkspersoner ble ikke disse effektene 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 laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Evnen tadalafil (10 og 20 mg) har til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler ble undersøkt (enten som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling), 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 hovedgruppene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 hovedgrupper av antihypertensiva. Hos pasienter som tok flere antihypertensiva tydet det på at endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling var relatert til graden av blodtrykksskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med dårlig kontrollert 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 lette blodtrykksfall 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 er 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 det ikke er gjennomført noen formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av samtidig administrasjon av tadalafil og 5-ARI'er.

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 hjerterefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten er liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil er vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. Ved steady-state økte tadalafil (40 mg én gang daglig) eksponeringen (AUC) av etinyløstradiol med 26 % og C_{max} med 70 %, sammenlignet med p-piller administrert med placebo. Det var ingen statistisk signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, noe som tyder på at effekten på etinyløstradiol skyldes at tadalafil hemmer sulfatering i tarmen. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

En lignende økning i AUC og $C_{\max}$ som observert med etinyløstradiol kan forventes ved peroral administrering av terbutalin, sannsynligvis på grunn av at tadalafil hemmer av sulfatering i tarmen. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

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 konsentrasjonene av tadalafil 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke gjennomsnittlig blodtrykksfall 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 induksjon av clearance av legemidler som metaboliseres ved isoformene av 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 økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

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

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse er estimatet for tilsynelatende clearance (CL/F) og effekten av bosentan på CL/F hos pediatrike pasienter lik de hos voksne pasienter med PAH. Ingen dosejusteringer er vurdert nødvendig for tadalafil ved bruk av bosentan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditeten, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). For sikkerhets skyld bør en helst unngå bruk av tadalafil under graviditeten.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tadalafil i melk hos lakterende hunndyr. Det kan ikke utelukkes en risiko for det diende barnet. Tadalafil skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

For hunder er det sett resultater som kan indikere redusert fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at det ikke er sannsynlig at disse resultatene gjelder for mennesker, selv om redusert spermiekonsentrasjon ble sett 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. 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 de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tadalafil mod erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst 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 med tadalafil og 4422 pasienter med 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	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Overfølsomhetsreaksjoner	Angioødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Hjerneslag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
			iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, smerter i øynene	Synsfeltforandring, hevelse i øyelokkene, konjunktival hyperemi, non- arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, utabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og medastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspnè, 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>				
	Rygg smerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Langvarig ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem ² , plutselig hjertedød ^{1,2}	

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

(2) Ved overvåkning etter markedsføring er det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Spesielle populasjoner

Det er begrensede data fra kliniske studier om bruk av tadalafil hos pasienter over 65 år for behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov for behandling av erektil dysfunksjon, var diaré hyppigere rapportert 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.

Tadalafil mod pulmonal arteriell hypertensjon

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene, sett hos $\geq 10\%$ av pasientene i behandlingsgruppen med 40 mg tadalafil, var hodepine, kvalme, ryggsmerte, dyspepsi, rødme, myalgi, nasofaryngitt og smerte i ekstremiteter. Bivirkningene som ble rapportert var forbigående og vanligvis milde eller moderate. Bivirkningsdata for pasienter over 75 år er begrensede.

I den sentrale placebokontrollerte studien med tadalafil for behandling av PAH ble totalt 323 pasienter behandlet med tadalafil i doser fra 2,5 mg til 40 mg én gang daglig og 82 pasienter ble behandlet med placebo. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Den totale frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger var lav (tadalafil 11 %, placebo 16 %). De 357 pasientene som fullførte den sentrale studien fortsatte i en langtidsforlengelse av studien. Dosene som ble undersøkt var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

Sammendrag av bivirkninger, i tabellform

Tabellen nedenfor angir bivirkningene som ble rapportert i løpet av den placebokontrollerte kliniske studien hos pasienter med PAH som ble behandlet med tadalafil. I tabellen er det også inkludert enkelte bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos

menn. Disse bivirkningene er enten angitt med frekvens “ikke kjent”, siden frekvensen ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data for pasienter med PAH, eller med frekvens basert på data fra den sentrale placebokontrollerte kliniske studien for tadalafil.

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	Sjeldne	Ikke kjent ¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
	Overfølsomhetsreaksjoner ⁵			Angioødem
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine ⁶	Synkope, migrene ⁵	Kramper ⁵ , forbigående amnesi ⁵		Hjerneslag ² (inkludert hemoragiske hendelser)
<i>Øyesykdommer</i>				
	Tåkesyn			Non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), retinal vaskulær okklusjon, forandringer i synsfeltet, sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus		Plutselig hørseltap
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner ^{2, 5}	Plutselig hjertedød ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		Ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, hjerteinfarkt ²
<i>Karsykdommer</i>				
Rødme	Hypotensjon	Hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
Nasofaryngitt (inkludert nesetetthet, tette bihuler og rhinitt)	Neseblødning			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme, dyspepsi	Oppkast, gastroøsofageal			

(inkludert abominalsmerter/ ubehag ³)	refluks			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett	Urtikaria ⁵ , hyperhidrose (svetting) ⁵		Stevens-Johnson syndrom, eksfoliativ dermatitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
Myalgi, ryggsmerte, smerter i ekstremitetene (inkludert ubehag)				
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Økt blødning fra livmor ⁴	Priapisme ⁵ , blødning fra penis, hematospermi		langvarig ereksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Ødem i ansikt, brystsmerte ²			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

- (1) Hendelser som ikke ble rapportert i registreringsstudier og ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data. Bivirkningene i tabellen er data fra kliniske studier eller tiden etter markedsføring av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon.
- (2) Flertallet av pasientene som disse bivirkningene ble rapportert for hadde allerede kardiovaskulære risikofaktorer.
- (3) Aktuelle MedDRA-terminologier som er inkludert er abdominalt ubehag, abdominale smerter, smerter i øvre og nedre del av abdomen og magebesvær.
- (4) Klinisk non-MedDRA-terminologi for å inkludere rapporter om tilstander med unormal/kraftig menstruasjonsblødning som menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal blødning.
- (5) Bivirkningene i tabellen er ut ifra data etter markedsføring eller fra kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon; i tillegg er frekvenstimer basert på kun 1 eller 2 pasienter som har hatt disse bivirkningene i den sentrale placebokontrollerte kliniske studien for tadalafil.
- (6) Hodepine var den mest vanlig rapporterte bivirkningen. Hodepine kan forekomme ved behandlingsstart og avtar over tid selv om behandlingen fortsetter.

Pediatrik populasjon

Totalt 51 pediatriske pasienter i alderen 2,5 til 17 år med PAH ble behandlet med tadalafil i kliniske studier (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatriske pasienter med PAH, fra nyfødte til < 18 år ble behandlet med tadalafil i en observasjonsstudie etter markedsføring (H6D-JE-TD01). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene hos barn og ungdom var lignende den som ble sett hos voksne etter administrasjon av tadalafil. Grunnet forskjeller i studieoppsettet, prøveomfang, kjønn, aldersgrupper og doser, er sikkerhetsfunnene fra disse studiene beskrevet separat under.

Placebo-kontrollert klinisk studie hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomisert, placebo-kontrollert studie med 35 pasienter i alderen 6,2 til 17,9 år (medianalder på 14,2 år) med PAH, ble totalt 17 pasienter behandlet én gang daglig med tadalafil 20 mg (kohort med medium kroppsvekt ≥ 25 kg til < 40 kg) eller 40 mg (kohort med høy kroppsvekt ≥ 40 kg), og 18 pasienter ble behandlet med placebo, i 24 uker. De vanligste bivirkningene, som oppsto hos ≥ 2 pasienter behandlet med tadalafil, var

hodepine (29,4 %), øvre luftveisinfeksjon og influensa (17,6 % hver), og artralgi og epistakse (11,8 % hver). Ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger ble rapportert. Av de 35 pediatriske pasientene behandlet i den kortsiktige placebo-kontrollerte studien, ble 32 med i den 24 måneder langsiktige åpne utvidelsen og 26 pasienter fullførte oppfølgingen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert.

Farmakokinetisk studie uten kontrollarm hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrisk studie med flere stigende doser fikk 19 pasienter med en medianalder på 10,9 år [spredning 2,5 - 17 år] tadalafil én gang daglig med en åpen behandlingsvarighet på 10 uker (periode 1) og i opptil ytterligere 24 måneder i en forlengelse (periode 2). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 8 pasienter (42,1 %). Disse var pulmonal hypertensjon (21,0 %), virusinfeksjon (10,5 %) og hjertesvikt, gastritt, feber, diabetes mellitus type 1, feberkramper, presynkope, anfall og cyster på eggstokkene (5,3 % hver). Ingen pasienter ble seponert grunnet alvorlige bivirkninger. Behandlingsavhengige bivirkninger ble rapportert hos 18 pasienter (94,7%) og den vanligste behandlingsavhengige bivirkningen (som oppsto hos ≥ 5 pasienter) var hodepine, feber, øvre luftveisvirusinfeksjon og oppkast. To dødsfall ble rapportert.

Studie etter markedsføring hos pediatriske pasienter (H6D-JE-TD01)

Sikkerhetsdata ble samlet inn under en observasjonsstudie etter markedsføring i Japan med 391 pediatriske pasienter (observasjonsperiode på maksimum 2 år). Den gjennomsnittlige alderen på pasientene i studien var 5,7 $\pm$ 5,3 år, inkludert 79 pasienter < 1 år, 41 i alderen 1 til < 2 år, 122 i alderen 2 til 6 år, 110 i alderen 7 til 14 år og 39 i alderen 15 til 17 år. Bivirkninger ble rapportert hos 123 pasienter (31,5 %). Forekomsten av bivirkninger (≥ 5 pasienter) var pulmonal hypertensjon (3,6 %), hodepine (2,8 %), hjertesvikt og redusert antall blodplater (2,0 % hver), epistakse og øvre luftveisinfeksjon (1,8 % hver), bronkitt, diaré og unormal leverfunksjon (1,5 % hver), og gastroenteritt, proteintapende gastroenteropati og økt aspartat aminotransferase (1,3 % hver). Forekomsten av alvorlige bivirkninger var 12 % (≥ 3 pasienter) inkludert pulmonal hypertensjon (3,6 %), hjertesvikt (1,5 %) og pneumoni (0,8 %). Seksten dødsfall (4,1 %) ble rapportert, ingen var relatert til tadalafil.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske forsøkspersoner, og flere døgndoser på opptil 100 mg er gitt til pasienter med erektil dysfunksjon. Observerte bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser. Ved overdosering bør det gis standard støttende behandling ved behov. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til eliminering av tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv, reversibel hemmer av sykklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet som er ansvarlig for degradering av sykklisk guanosinmonofosfat (cGMP).

Erektile dysfunksjon og benign prostatahyperplasi

Når seksuell stimulering forårsaker lokal frisetting av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake økte nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømning til penis, slik at det oppstår ereksjon. Tadalafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Effekten av PDE5-hemming på cGMP-konsentrasjonen i corpus cavernosum er også observert på glatt muskulatur og vaskulær blodtilførsel i prostata og urinblæren, noe som resulterer i vaskulær relaksasjon som igjen øker blodgjennomstrømningen. Dette kan være virkningsmekanismen for symptomreduksjonen ved benign prostatahyperplasi. Det er mulig at disse vaskulære effektene suppleres med hemming av afferent nerveaktivitet i urinblæren og relaksasjon av glatt muskulatur i prostata og i urinblæren.

Pulmonær arteriell hypertensjon

Pulmonær arteriell hypertensjon er assosiert med svekket frigjøring av nitrogenoksid fra vaskulært endotel og påfølgende reduksjon av cGMP-konsentrasjoner i pulmonal vaskulær glatt muskulatur. PDE5 er den dominerende fosfodiesterasen i pulmonal vaskulaturen. Tadalafils hemming av PDE5 øker konsentrasjonen av cGMP som gir en relakserende effekt i pulmonale vaskulære glatte muskelceller og vasodilatasjon i pulmonale blodkar.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier 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 viscerale glatte muskulaturen, skjelettmuskulaturen, blodplatene, nyrene, lungene og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer 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 spiller en rolle 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, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Erektile dysfunksjon

Tre kliniske studier ble utført på 1054 pasienter i hjemlige omgivelser for å definere responstiden på tadalafil ved bruk etter behov. Tadalafil viste statistisk signifikant forbedring av erektil funksjon og evnen til vellykket samleie i opptil 36 timer etter dosering samt pasientenes evne til å få og opprettholde ereksjoner til vellykket samleie, sammenlignet med placebo allerede 16 minutter etter dosering.

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 (lett, 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 lett, 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.

Tre kliniske studier ble initialt gjennomført med tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig hos 853 pasienter, inkludert pasienter med ulike alvorlighetsgrader av erektil dysfunksjon (lett, moderat, alvorlig), etiologier, aldre (21–82 år) og etnisiteter. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig andel av vellykkede samleieforsøk per forsøksperson 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 andel av vellykket behandling per forsøksperson 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 behandling ved behov med PDE5-hemmere. I en senere studie ble 217 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med PDE5-hemmere, randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig andel av vellykkede samleieforsøk per forsøksperson var 68 % for pasienter som fikk tadalafil sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil ble studert i fire 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.

Pulmonær arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført på 405 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Tillatt grunnbehandling inkluderte bosentan (stabil vedlikeholdsdose inntil 125 mg to ganger daglig) og kronisk antikoagulasjonsbehandling, digoksin, diuretika og oksygen. Mer enn halvparten (53,3 %) av pasientene i studien fikk samtidig bosentanbehandling.

Pasientene ble randomisert til en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Pasientene var minimum 12 år og hadde diagnosen idiopatisk PAH eller PAH relatert til bindevevssykdom, bruk av appetittreduserende legemidler, infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV), assosiert med atrial septumdefekt eller assosiert med kirurgisk korreksjon av minimum 1 års varighet av medfødt systemisk-til-pulmonal shunt (for eksempel ventrikulær septumdefekt, persisterende ductus arteriosus). Gjennomsnittsalder på pasientene var 54 år (14 til 90 år) og majoriteten av dem var kaukasiske (80,5 %) og kvinner (78,3 %). Etiologien for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) var hovedsakelig idiopatisk PAH (61,0 %) og relatert til kollagen vaskulær sykdom (23,5 %). Majoriteten av pasientene hadde WHO funksjonsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Gjennomsnittlig baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) var 343,6 meter.

Primært endepunkt for effekt var endring fra baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) ved uke 16. Kun tadalafil 40 mg oppnådde protokolldefinert signifikansnivå med placebojustert median økning i 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 i gangtesten var synlig etter 8 ukers behandling. Signifikant forbedring ($p < 0,01$) i 6MWD ble vist ved uke 12 når pasientene ble bedt om å utsette inntak av studielegemidlet over en viss tid for å reflektere et fall i konsentrasjonen av aktiv substans. Resultatene var stort sett i overensstemmelse i undergruppene i henhold til alder, kjønn, PAH etiologi og baseline, WHO funksjonsklasse og 6MWD. Placebojustert median økning i 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) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg i tillegg til samtidig 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) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg alene (n=37).

Andelen av pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse ved uke 16 var tilsvarende i gruppene med tadalafil 40 mg og placebo (23 % vs. 21 %). Forekomsten av klinisk forverring ved uke 16 hos pasienter behandlet med tadalafil 40 mg (5 %, 4 av 79 pasienter) var mindre enn med placebo (16 %, 13 av 82 pasienter). Endringer i Borg dyspné score var små og ikke signifikante for både placebo eller tadalafil 40 mg.

I tillegg ble det sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i områdene for fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerter, generell helse, vitalitet og sosial funksjon i SF-36. Ingen forbedringer ble sett i områdene for emosjonell rollefunksjon og mental helse i SF-36. Det ble sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i EuroQol (EQ-5D) US og UK index score som omfatter elementer for bevegelighet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerter/ubehag, angst/depresjon og ved visuell analog skala (VAS).

Kardiopulmonal hemodynamikk ble utført hos 93 pasienter. Tadalafil 40 mg økte hjertets minuttvolum (0,6 l/min) og reduserte trykket i pulmonalarterien (-4,3 mm Hg) og pulmonal vaskulær motstand (-209 dyn.s/cm⁵) sammenlignet med baseline (p<0,05). Post hoc analyser har imidlertid vist at endringer fra baseline i kardiopulmonale hemodynamiske parametre for gruppen som ble behandlet med tadalafil 40 mg ikke var signifikant forskjellige sammenlignet med placebo.

Langvarig behandling

357 pasienter fra den placebokontrollerte studien ble med i en langtids ekstensjonsstudie. Av disse hadde 311 pasienter blitt behandlet med tadalafil i minst 6 måneder og 293 i ett år (median eksponering 365 dager, fra 2 til 415 dager). For pasientene det finnes data for var overlevelseshraten for 1 år 96,4 %. I tillegg fremsto status for 6 minutters gangtest og WHO funksjonsklasse som stabile for de som ble behandlet med tadalafil i 1 år.

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 spermatogenesisen 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.

Pediatrisk populasjon

Pulmonal arteriell hypertensjon hos barn

Totalt 35 pasienter med PAH i alderen 6 til < 18 år ble behandlet i en 2-perioders forlengelsesstudie (i tillegg til pasientens gjeldende endotelinreseptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) for å evaluere effekt, sikkerhet og farmakokinetikk av tadalafil. I den 6 måneder lange dobbeltblindete perioden (periode 1), fikk 17 pasienter tadalafil og 18 pasienter fikk placebo.

Dosen med tadalafil ble administrert basert på pasientens vekt ved screening-besøket. Hovedandelen av pasientene (25 [71,4 %]) var ≥ 40 kg og fikk 40 mg, mens de gjenværende (10 [28,6 %]) veide ≥ 25 kg til < 40 kg og fikk 20 mg. Det var 16 gutter og 19 jenter med i denne studien, gjennomsnittsalderen for hele populasjonen var 14,2 år (spredning fra 6,2 til 17,9 år). Ingen pasienter < 6 år var inkludert i studien. Etiologien til pulmonal arteriell hypertensjon var hovedsakelig IPAH (74,3 %) og PAH assosiert med vedvarende eller tilbakevendende pulmonal hypertensjon etter behandling av kongenital systemisk til pulmonal shunt (25,7 %). Majoriteten av pasientene var i WHO funksjonsklasse II (80 %).

Det primære formålet med periode 1 var å evaluere effekten av tadalafil sammenlignet med placebo i å forbedre 6 minutters gangavstand (6MWD) fra baseline til uke 24, som vurdert hos pasienter ≥ 6 til < 18 år som var utviklingsmessig i stand til å utføre en 6MWD-test. For den primære analysen (MMRM) var gjennomsnittlig LS (Standard Error: SE) endring fra baseline til 24 uker i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter for tadalafil og 37 (SE: 20,8) meter for placebo.

Hos pediatriske pasienter med PAH i alderen ≥ 2 to < 18 år ble det i tillegg brukt en eksponeringsrespons (ER)-modell for å forutsi 6MWD basert på pediatrisk eksponering etter 20 eller 40 mg daglige doser estimert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell og en etablert voksen ER-modell (H6D-MC-LVGY). Denne modellen demonstrerte likheten i respons mellom modell-predikert og faktisk observert 6MWD hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 18 år i studien H6D-MC-LVHV.

Det var ingen bekreftede tilfeller med klinisk forverring i noen av behandlingsgruppene i løpet av periode 1. Andelen pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse fra baseline til uke 24 var 40 % i tadalafil-gruppen, sammenlignet med 20 % i placebo-gruppen. I tillegg ble en positiv trend med en potensiell effekt hos tadalafil versus placebo-gruppen også observert i målinger som NT-Pro-BNP (behandlingsforskjell: -127,4, 95 % KI, -247,05 til -7,80), ekkokardiografiske parametere (TAPSE: behandlingsforskjell 0,43, 95 % KI, 0,14 til 0,71; venstre ventrikulær EI-systolisk: behandlingsforskjell -0,40, 95 % KI, -0,87 til 0,07; ; venstre ventrikulær EI-diastolisk: behandlingsforskjell -0,17, 95 % KI, -0,43 til 0,09; 2 pasienter med rapportert perikardial effusjon fra placebo-gruppen og ingen fra tadalafil-gruppen), og CGI-I (forbedret hos tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Langtids forlengelsesdata

Totalt 32 pasienter fra den placebokontrollerte studien (H6D-MC-LVHV) ble med i den åpne 2-års forlengelsesperioden (periode 2) hvor alle pasientene fikk tadalafil i den passende vektkohort-relaterte dosen. Det primære formålet med periode 2 var å evaluere langtidssikkerheten til tadalafil.

Totalt 26 pasienter fullførte oppfølgingen, og i denne perioden ble ingen nye sikkerhetssignaler observert. Klinisk forverring ble sett hos fem pasienter. Én hadde nyoppstart av synkope, to hadde en økning i endotelinreseptorantagonist dose. Én hadde et tillegg av ny samtidig PAH-spesifikk behandling og én ble innlagt på sykehus for PAH-progresjon. WHO funksjonsklasse ble opprettholdt eller forbedret i majoriteten av pasientene ved slutten av periode 2.

Farmakodynamiske effekter hos barn < 6 år

Grunnet begrenset tilgjengelige farmakodynamiske målinger og mangel på passende og godkjente kliniske endepunkter hos barn under 6 år, ekstrapoleres effekten i denne populasjonen basert på avpasset eksponering til det effektive doseområdet for voksne.

Dosering og effekten til tadalafil har ikke blitt fastslått hos barn under 2 år.

Duchenne muskeldystrofi

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 funksjonell kapasitet, 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 pediatrik-DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av erektil dysfunksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter peroral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås etter en median tid på 4 timer etter dosering. Farmakokinetiske studier har vist at tadalafil-tabletter og mikstur, suspensjon er bioekvivalente basert på AUC ($0-\infty$). Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter peroral administrering er ikke fastslått.

Siden hastigheten og omfanget av absorpsjon av tadalafil filmdrasjerte taletter ikke påvirkes av mat, kan Tadalafil Sandoz tas med eller uten mat. Effekten av mat på hastigheten og omfanget av absorpsjon med tadalafil mikstur, suspensjon er ikke undersøkt; derfor bør tadalafil mikstur, suspensjon tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid. Tidspunktet for doseringen (morgen eller kveld etter en enkeltdose på 10 mg) viste ingen klinisk relevante effekter på hastigheten eller omfanget av absorpsjon. Tadalafil var dosert til barn i kliniske studier og studier etter markedsføring uten hensyn til mat uten noen sikkerhetsbekymringer.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 77 liter ved steady state, noe som indikerer at tadalafil distribueres i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner bindes 94 % av tadalafil i plasma til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

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

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Hovedmetabolitten 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 for tadalafil er 3,4 liter/time ved steady state og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 16 timer hos friske forsøkspersoner. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, hovedsaklig i feces (ca. 61 % av dosen) og i mindre grad i urin (ca. 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dose. Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) for tadalafil proporsjonalt med dosen hos friske forsøkspersoner. Mellom 20 og 40 mg er det sett en økning i eksponeringen som er mindre enn proporsjonal. Ved dosering av tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 5 dager og eksponeringen er omtrent 1,5 ganger høyere enn etter en enkeltdose.

Populasjonsfarmakokinetikk

Farmakokinetikken som er undersøkt med hensyn til populasjon hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos forsøkspersoner uten erektil dysfunksjon.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre forsøkspersoner (fra 65 år) hadde en lavere peroral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år etter en 10 mg dose. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier blant personer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafil-eksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasienter med pågående hemodialyse var C_{max} 41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til elimineringen av tadalafil.

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt eksponering av tadalafil (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet for å påvirke clearance ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Tadalafil-eksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske forsøkspersoner ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data vedrørende sikkerheten til tadalafil til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering av forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon og det foreligger heller ikke data for administrasjon av daglig dosering av tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering av tadalafil til disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pasienter med diabetes

Eksponering for tadalafil (AUC) hos pasienter med diabetes var ca. 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner etter en dose med 10 mg. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

Etnisitet

Farmakokinetiske studier har inkludert individer og pasienter fra forskjellige etniske grupper og ingen forskjeller i eksponering for tadalafil er identifisert. Dosejustering er ikke nødvendig.

Kjønn

Det er ikke sett klinisk relevante forskjeller i eksponering hos friske kvinnelige og mannlige forsøkspersoner etter enkelt- eller flerdoser av tadalafil. Dosejustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra 36 pediatriske pasienter med PAH i alderen 2 til < 18 år, hadde ikke kroppsvekt noen innvirkning på clearance av tadalafil. AUC-verdiene i alle pediatriske vektgrupper er lik den hos voksne pasienter ved samme dose. Kroppsvekt ble vist å være en prediktor for maksimal eksponering hos barn. Grunnet denne effekten av vekt er dosen 20 mg daglig for pediatriske pasienter ≥ 2 år og som veier < 40 kg. C_{max} forventes å være lik som hos pediatriske pasienter som veier ≥ 40 kg og som tar 40 mg daglig. T_{max} for tablettene ble estimert å være ca. 4 timer og var uavhengig av kroppsvekt. Halveringstiden for tadalafil ble estimert å variere fra 13,6 til 24,2 timer for en spredning fra 10 til 80 kg kroppsvekt og viste ingen kliniske relevante forskjeller.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenitet, embryotoksitet eller føtal toksitet 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 virkestoff ved denne dosen ca. 18 ganger human AUC ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke påvist nedsatt fertilitet hos hunn- eller hannrotter. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/døgn (hvilket førte til minst 3 ganger høyere eksponering [3,7-18,6] enn den observert for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) eller mer, ble det sett regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos enkelte hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Povidon K-12
Krysspovidon (type B)
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioksid (E171)
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 pakkes i aluminium/OPA/aluminium/PVC blister eller PVC/ACLAR/PVC-aluminium blister eller PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium blister eller PVC/PVdC-aluminium blister og settes i en eske.

Pakningsstørrelser:

Tadalafil Sandoz 5 mg: 14x1, 24x1, 28x1 og 84x1 filmdrasjerte tabletter

Tadalafil Sandoz 10 mg: 4x1, 12x1 og 24x1 filmdrasjerte tabletter

Tadalafil Sandoz 20 mg: 4x1, 8x1, 12x1, 24x1 og 56x1 filmdrasjerte 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

15-10909, 15-10911, 15-10912.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2016

Dato for siste fornyelse: 10. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

06.05.2024