

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Orion 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 52,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegule, ovale, filmdrasjerte tabletter, merket med «5» på en side og «TL» på den andre. Størrelsen er 8,1 mm x 4,6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

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

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

Tadalafil Orion er ikke indisert til bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dersom det forskrives en dose på 2,5 mg, må et annet godkjent tadalafil-preparat benyttes.

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt er anbefalt dose 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat. Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt kan 20 mg forsøkes. Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

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

Hos pasienter som forventer hyppig bruk av Tadalafil Orion (for eksempel minst 2 ganger ukentlig) kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Orion 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.

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 for behandling av benign prostatahyperplasi bør vurdere alternativ behandling, siden effekten av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg. 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).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Ved behovsbehandling av erektil dysfunksjon med Tadalafil Orion er anbefalt dose 10 mg tadalafil tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for Tadalafil Orion hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiko 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 vurdering av fordeler og risiko fra forskrivende lege (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke nødvendig hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Tadalafil Orion er til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei.

Bruk av Tadalafil Orion er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Orion

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

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

Før behandlingen av benign prostatahyperplasi med tadalafil startes, skal pasientene undersøkes for å utelukke prostatakreft. Kardiovaskulære forhold bør vurderes nøye (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 Orion har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

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

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

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

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av Tadalafil Orion og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data

fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Orion og kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for endose administrasjon av Tadalafil Orion hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime til behandling av enten erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risiko før en eventuell Tadalafil Orion-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

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

Tadalafil Orion bør brukes med forsiktighet til 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).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Tadalafil Orion til pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (ritonavir, sakonavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafil-eksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil Orion og annen behandling av erektil dysfunksjon

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

Hjelpestoffer

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 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 klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg to ganger daglig), en proteasehemmer med hemmende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som sakonavir, og andre CYP3A4-hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4).

Hyppigheten av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan dermed øke.

Transportproteiner

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

Cytokrom P450-induktorer

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Den reduserte eksponeringen kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, men graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-induktorer som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

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

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 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 personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin-II reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin-II reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i

noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok multiple antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling relaterte seg til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan 20 mg tadalafil indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en systemisk blodtrykkssenkende tilleggseffekt 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 5 mg tadalafil og 5 mg finasterid med placebo pluss 5 mg finasterid 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 ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Da 10 mg tadalafil ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var 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. En lignende økning kan ventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (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 tadalafil konsentrasjonene 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket).

Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfallet forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av cytokrom P450

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

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

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

Acetylsalisylsyre

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

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil Orion er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

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

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Tadalafil Orion skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil Orion 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 Orion før bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

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

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

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angiødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell 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, ustabil angina pectoris ³ , ventrikkelarytmi ³	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspnø, neseblødning		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i			

	ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
			Brystmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem ² , plutselig hjertedød ^{1,2}

- (1) De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).
(2) Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.
(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Andre spesielle populasjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04 BE08.

Virkningsmekanisme

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

ereksjon. Ved behandling av erektil dysfunksjon har tadalafil ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

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

Farmakodynamiske effekter

In vitro studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4 enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen stemmer overens 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 på spermatogenesen av tadalafil 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 av andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Erektil dysfunksjon

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 menn i hverdagssituasjon for å definere tidsrammen for respons ved behovsbehandling med 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 behandling, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter behandling.

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

Tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig ble initielt undersøkt i 3 kliniske studier med 853 pasienter, inkludert pasienter i varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de to primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for 5 mg tadalafil og 50 % for 2,5 mg tadalafil sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling henholdsvis 41 og 46 % for tadalafil 5 mg

og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse tre studiene var respondere på tidligere behandling ved behov med PDE5-hemmere. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-hemmere randomisert til 5 mg tadalafil én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk tadalafil sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Benign prostatahyperplasi

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

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

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

Pediatrisk populasjon

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7 - 14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i 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 pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder tadalafil i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende «Paediatric Investigation Plan (PIP)» for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Populasjonsfarmakokinetiske undersøkelser hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos individer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nyresvikt

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

Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Leversvikt

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Det foreligger ikke data for administrering av tadalafil én gang daglig til pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning av tadalafil én gang daglig bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiko fra forskrivende lege.

Pasienter med diabetes

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet eller reproduksjonstoksitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksitet eller fostertoksitet hos rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Kopovidon
Makrogolglyserolhydroksystearat
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172)
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tadalafil Orion foreligger i klar PVC/PVdC-aluminium blisterpakning og i HDPE-boks.

Blisterpakninger: 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56, 84 og 90 tabletter, filmdrasjerte.

HDPE-boks: 100 og 250 tabletter, filmdrasjerte.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10560

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. april 2016
Dato for siste fornyelse: 12. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

26.10.2023