1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 91,572 mg laktose (as monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Lysegul, kapselformet, omtrent 8,6 mm lang og 4,8 mm bred, bikonveks filmdrasjert tablett med skråkant, merket med "T 5" på én side og ingenting på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

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

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

Tadalafil Accord er ikke indisert til bruk hos kvinner.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt tas den anbefalte dosen 10 mg før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat.
Hos pasienter der tadalafil 10 mg ikke produserer en tilstrekkelig effekt, kan man prøve 20 mg. Det kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosefrekvens er én gang daglig.

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

Hos pasienter som forventer å bruke Tadalafil Accord (dvs. minst to ganger ukentlig), kan et regime med én dose daglig med lavest mulige doser av Tadalafil Accord-tabletter anses å være egnet, basert på pasientens preferanser og legens skjønn.

Hos disse pasientene er den anbefalte dosen 5 mg tatt én gang daglig omtrent til samme tid hver dag. Dosen kan reduseres til 2,5 mg én gang daglig basert på individuell tolerabilitet.

Om kontinuerlig bruk av det daglige regimet er egnet, skal evalueres med jevne mellomrom.

Benign prostatahyperplasi hos voksne menn

Den anbefalte dosen er 5 mg, tatt omtrent til samme tid hver dag med eller uten mat. Hos voksne menn som behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon, er den anbefalte dosen også 5 mg tatt omtrent til samme tid hver dag. Pasienter som ikke tolererer tadalafil 5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi, bør vurdere en alternativ behandling, siden effekten av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er påvist.

Spesielle populasjoner

Eldre
Dosejusteringer er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

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

Dosering med 2,5 mg eller 5 mg tadalafil én gang daglig 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
For behandling av erektil dysfunksjon med behovsbehandling med Tadalafil Accord, er den anbefalte tadalafildosen 10 mg, tatt før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat. Det finnes begrensede kliniske data på sikkerheten til tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Ved foreskrivning, skal det foretas en nøye individuell evaluering av nytte-/risikoforholdet. Det finnes ingen tilgjengelige data for administrering av tadalafildoser over 10 mg til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

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

Menn med diabetes
Dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med diabetes.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ikke relevant bruk av Tadalafil Accord i den pediatriske populasjonen vedrørende behandling av erektil dysfunksjon.
Sikkerhet og effekt av tadalafil hos den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Tabletter til peroral bruk.

4.3. Kontraindikasjoner

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

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

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

Følgende grupper pasienter med kardiovaskulær sykdom ble ikke inkludert i kliniske studier, og bruken av tadalafil er derfor kontraindisert:
- pasienter med myokardinfarkt innen de siste 90 dagene
- pasienter med ustabil angina som inntreffer under seksuelt samleie
- pasienter med hjertesvikt klassifisert av New York Heart Association som klasse 2 eller høyere innen de siste 6 månedene
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mmHg) eller ukontrollert hypertensjon
- pasienter som har hatt et slag innen de siste 6 månedene

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

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

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Accord

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

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

Før behandling av tadalafil initieres ved benign prostatahyperplasi, bør pasientene undersøkes for å utelukke karsinom i prostata, og evalueres nøye med tanke på kardiovaskulære tilstander (se pkt. 4.3).

Evalueringen av erektil dysfunksjon skal inkludere en bestemmelse av mulige underliggende årsaker og identifisering av egnet behandling etter en egnet medisinsk evaluering. Det er ikke kjent om tadalafil er effektivt hos pasienter som har hatt bekkenkirurgi eller radikal ikke-nervesparende prostatektomi.

Kardiovaskulære hendelser

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

Hos pasienter som får samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil indusere nedgang i blodtrykket. Ved initiering av daglig behandling med tadalafil, skal man gjøre egnede kliniske vurderinger for en mulig dosejustering av behandlingen med antihypertensiva.

Hos pasienter som tar alfa$_1$-blokkere, kan samtidig administrering av tadalafil føre til symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonen av tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

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

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Det finnes begrensede kliniske data på sikkerheten ved administrasjon av enkeltdoser med tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Daglig doseringsregime til behandling av enten erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hvis Tadalafil Accord foreskrives, skal legen foreta en nøye individuell evaluering av nytte-/risikoforholdet.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

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

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

Bruk med CYP3A4-hemmere

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

Tadalafil Accord og andre behandlinger mot erektil dysfunksjon

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

Laktose

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

Natriuminnhold

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

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere
Tadalafil metaboliseres primært av CYP3A4. Ketokonazol (200 mg daglig), en selektiv hemmer av CYP3A4, fordoblet eksponeringen for tadalafil (10 mg) (AUC) og C_{max} med 15 % sammenlignet med AUC- og C_{max}-verdier for kun tadalafil. Ketokonazol (400 mg daglig) økte eksponeringen for tadalafil (20 mg) (AUC) fire ganger og C_{max} med 22 %. Ritonavir, en proteasehemmer (200 mg to ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, fordoblet eksponeringen for tadalafil (20 mg) (AUC) uten endringer av C_{max}. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, skal andre proteasehemmere, for eksempel sakinavir, og andre CYP3A4-hemmere, for eksempel erytromycin, klaritromycin, itrakonazol og grapefruktjuice, administreres samtidig med forsiktighet, siden de forventes å øke plasmakonsentrasjonene av tadalafil (se pkt. 4.4).
Dette kan føre til høyere forekomst av bivirkninger angitt i pkt. 4.8.

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

Cytokrom P450-induktorer
En CYP3A4-induktor, rifampicin, reduserte AUC for tadalafil med 88 % sammenlignet med AUC-verdier for kun tadalafil (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å redusere effekten av tadalafil, men i ukjent grad. Andre induktorer av CYP3A4, for eksempel fenobarbital, fenytoin og karbamazepin, kan også redusere plasmakonsentrasjonene av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

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

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere
Samtidig administrering av doksazosin (4 mg og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg døgndose og 20 mg som en enkeltdose) øker den blodtrykksenkende effekten av denne alfablokkeren på en signifikant måte. Denne effekten varer i minst 12 timer, og kan være symptomatisk, inkludert synkope. Denne kombinasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)
Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologisk studie, fantes det ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten (3,5 spm) økning i hjerterytmen. Selv om denne effekten er liten og ikke signifikant i denne studien, skal den tas i betraktning ved samtidig administrering av disse legemidlene.

Etinyløstradiol og terbutalin
Tadalafil er påvist å produsere en økning i den orale biotilgjengeligheten av etinyløstradiol; en lignende økning kan forventes med peroral administrering av terbutalin, selv om den kliniske konsekvensen av dette er uviss.

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

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

Cytokrom P450-metboliserte legemidler
Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller induksjon av clearance av legemidler metabolisert av CYP450-isoformer. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller 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 klinisk signifikant effekt på eksponering (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), og tadalafil hadde heller ingen effekt på endret protrombintid indusert av warfarin.

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

Antidiabetika
Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika ble ikke utført.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil Accord er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Det er observert effekter hos hunder som kan tyde på nedsatt fertilitet. To etterfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om en redusert konsentrasjon av sædceller ble observert hos enkelte menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv om frekvensen av rapportert svimmelhet i placebo- og tadalafilgruppene i kliniske studier var lignende, skal pasienter være klar over hvordan de reagerer på Tadalafil Accord før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Tabell med bivirkninger

Tabellen under angir bivirkningene observert fra spontan rapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (bestående av totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) for behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥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**
Forstyrrelser i immunsystemet				
		Overfølsomhetsreaksjoner	Angioødem[2]	
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	Svimmelhet	Hjerneslag[1] (inkludert blødningshendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall[1], migrene[2], krampeanfall[2], forbigående amnesi	
Øyesykdommer				
		Tåkesyn, smerter i øynene	Defekt i synsfeltet, opphovning i øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arterittisk fremre iskemisk optikusnevropati (NAION)[2], retinal vaskulær okklusjon[2]	Sentral serøs chorioretinopati
Sykdommer i øre og labyrint				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
Hjertesykdommer[1]				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris[2], ventrikulær arytmi[2]	
Karsykdommer				
	Rødme	Hypotensjon[3], Hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
	Tett nese	Dyspné, epistakse		
Gastrointestinale sykdommer				
	Dyspepsi	Abdominalsmerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
Hud- og underhudssykdommer				

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
		Utslett	Urticaria, Stevens-Johnsons syndrom[2], eksfoliativ dermatitt[2], hyperhidrose (svetting)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
Sykdommer i nyre og urinveier				
		Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
		Brystsmerter[1], perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem[2], plutselig hjertedød[1,2]	

(1) De fleste pasienter hadde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).
(2) Bivirkninger observert i overvåkning etter markedsføring som ikke ble observert i placebokontrollerte kliniske studier.
(3) Hyppigere rapportert når tadalafil administreres til pasienter som allerede tar antihypertensiva.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Andre spesielle populasjoner

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, Legemidler brukt ved erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E08.

Virkningsmekanisme

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

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

Effekten av PDE5-hemming på cGMP-konsentrasjon i corpus cavernosum observeres også i den glatte muskulaturen i prostata, urinblæren og deres vaskulære tilførsel. Den resulterende vaskulære avslapningen øker blodperfusjonen, som kan være mekanismen som reduserer symptomene på benign prostatahyperplasi. Disse vaskulære effektene kan komplementeres av hemming av urinblærens efferente nerveaktivitet og avslapning av den glatte muskulaturen i prostata og urinblæren.

Farmakodynamiske effekter

Studier *in vitro* har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som finnes i den glatte muskulaturen i corpus cavernosum, den vaskulære og viscerale glatte muskulaturen, skjelettmuskulaturen, blodplatene, nyrene, lungene og cerebellum. Tadalafil har en mer potent effekt på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent for PDE5- enn for PDE1-, PDE2- og PDE4-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 inngår i hjertets kontraktilitet. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE6, et enzym som finnes i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent for PDE5 enn for PDE7 til og med PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tadalafil administrert til friske forsøkspersoner produserte ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo i systolisk og diastolisk blodtrykk ved ryggleie (gjennomsnittlig maksimal reduksjon på henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), i systolisk og diastolisk blodtrykk ved stående stilling (gjennomsnittlig maksimal reduksjon på henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg), og ingen signifikant endring av hjerterytme.

I en studie for å evaluere effektene av tadalafil på synet, ble ingen nedsettelse av fargediskriminasjon (blå/grønn) påvist ved bruk av Farnsworth-Munsell 100-fargeblindhetstesten. Dette funnet er konsekvent med den lave affiniteten til tadalafil for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter med endret fargesyn var sjeldne på tvers av alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble utført hos menn for å evaluere den potensielle effekten på spermatogenesen til tadalafil 10 mg (én 6-måneders studie) og 20 mg (én 6-måneders og én 9-måneders studie) administrert daglig. I to av disse studiene ble det observert redusert antall og konsentrasjon av sædceller relatert til behandling med tadalafil, med usannsynlig klinisk relevans. Disse effektene var ikke assosiert med endringer av andre parametere, for eksempel motilitet, morfologi og FSH.

Erektil dysfunksjon
For behovsbehandling med tadalafil ble tre kliniske studier utført hos 1054 pasienter i en hjemmesituasjon for å definere responsperioden. Tadalafil påviste statistisk signifikant forbedring av erektil funksjon og evnen til å ha vellykket samleie opptil 36 timer etter dosering, samt pasientenes evne til å oppnå og opprettholde ereksjon for vellykket samleie sammenlignet med placebo allerede 16 minutter etter dosering.

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

3 kliniske studier ble initilt gjennomført med tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig hos 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 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for tadalafil 5 mg og 50 % for tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling 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-inhibitorer. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-inhibitorer randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig vs. 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 undersøkt i 4 kliniske studier med 12 ukers varighet med 1500 innmeldte pasienter med symptomer på benign prostatahyperplasi. Forbedringen av total internasjonal prostatasymptomscore 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. Forbedringene av total internasjonal prostatasymptomscore forekom allerede ved uke 1. I én av studiene, som også inkluderte tamsulosin 0,4 mg som en aktiv komparator, var forbedringen av total internasjonal prostatasymptom med tadalafil (5 mg), tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

Én av disse studiene evaluerte forbedringer av erektil dysfunksjon og tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos pasienter med begge tilstander. Forbedringene i erektil funksjon-domenet for internasjonal indeks for erektil funksjon og total internasjonal prostatasymptomscore i denne studien var 6,5 og -6,1 med tadalafil (5 mg) sammenlignet med henholdsvis 1,8 og -3,8 med placebo. Gjennomsnittlig andel av vellykkede forsøk på seksuelt samleie var 71,9 % med tadalafil (5 mg) sammenlignet med 48,3 % med placebo.

Opprettholdelse av effekten ble evaluert i en åpen forlengelse av én av studiene, som viste at forbedringen av total internasjonal prostatasymptomscore observert ved 12 uker ble opprettholdt i opptil 1 års ekstra behandling med tadalafil (5 mg).

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

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

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 63 l, hvilket indikerer at tadalafil distribueres i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner bindes 94 % av tadalafil i plasma til proteiner. Proteinbinding påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.
Under 0,0005 % av den administrerte dosen ble påvist i sæden til friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dosering. Over doseområdet 2,5 mg til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen. Steady-state-plasmakonsentrasjoner oppnås innen 5 dagers dosering én gang daglig.

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

Spesielle populasjoner

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

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

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

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

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet.
Det fantes ingen holdepunkter for teratogenitet, embryotoksisitet eller føtal toksisitet hos rotter eller mus som fikk opptil 1000 mg/kg/døgn tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen uten observert effekt 30 mg/kg/døgn. Hos drektige rotter var AUC for kalkulert fritt legemiddel ved denne dosen ca. 18 ganger human AUC ved en dose på 20 mg.
Nedsatt fertilitet hos hann- og hunnrotter ble ikke påvist. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder ved doser på 25 mg/kg/døgn (hvilket førte til minst 3 ganger høyere eksponering [område 3,7–18,6] enn den observert hos mennesker som fikk en enkeltdose på 20 mg) eller mer, inntraff en regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som førte til redusert spermatogenese hos enkelte hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Sorbitanstearat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

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

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 84 eller 90 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10610

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 2016
Dato for siste fornyelse: 08. april 2021

10. OPPDATERINGSDATO

15.03.2024