

 3. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tadalafil "Accord", filmovertrukne tabletter 20 mg**

**0. D.SP.NR.**

 29702

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tadalafil "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactose (som monohydrat)

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 367,584 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Gul, kapselformet, ca. 14,3 mm lang og 7 mm bred, bikonveks, facetkantet, filmovertrukket tablet, præget med ”T20" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

Det er nødvendigt med seksuel stimulation for, at tadalafil kan virke som behandling for erektil dysfunktion.

Den er indiceret til voksne til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO funktionsklasse II og III, for at forbedre den fysiske kapacitet (se pkt. 5.1).

Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og i PAH relateret til kollagen vaskulær sygdom.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

Den generelle anbefalede dosis af tadalafil er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten kan tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, som forventer et hyppigt brug af Tadalafil "Accord" (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste tadalafil-doser anses for at være hensigtsmæssig, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

*Pulmonal arteriel hypertension*

Behandling bør kun initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af PAH.

*Voksne*

Den anbefalede dosis er 40 mg (2 × 20 mg) taget én gang daglig med eller uden mad.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

*Voksne mænd med erektil dysfunktion:* Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg.

Én-gang-daglig dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pulmonal arteriel hypertension*: Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion anbefales en startdosis på 20 mg én gang daglig. Baseret på individuel effekt og tolerance kan dosis muligvis øges til 40 mg én gang daglig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion frarådes brugen af tadalafil (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

*Voksne mænd med erektil dysfunktion:*

Den anbefalede dosis af tadalafil er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet og med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

Én-gang-daglig dosering af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion. Den ordinerende læge bør derfor foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pulmonal arteriel hypertension*:

På grund af begrænset klinisk erfaring med patienter med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B) efter enkeltdoser på 10 mg, kan en startdosis på 20 mg én gang daglig overvejes.

Hvis tadalafil ordineres, bør der foretages en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering af den ordinerende læge. Patienter med svær levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke blevet undersøgt og kan derfor ikke anbefales dosering af tadalafil (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Mænd med diabetes*

*Voksne mænd med erektil dysfunktion:* Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Tadalafil "Accord" i den pædiatriske population med hensyn til behandling af erektil dysfunktion.

Tadalafils sikkerhed og effekt i den pædiatriske population er ikke fastslået. De data, der foreligger på nuværende tidspunkt, er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration:

Tabletter til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Det er i kliniske forsøg påvist, at tadalafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Administration af Tadalafil "Accord" er derfor kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Tadalafil "Accord" må ikke anvendes til mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

* Patienter med myokardieinfarkt inden for de seneste 90 dage
* Patienter med ustabil angina eller angina forekommende under samleje
* Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, inden for de seneste 6 måneder
* Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mmHg) eller ukontrolleret hypertension
* Patienter med et slagtilfælde inden for de seneste 6 måneder

Tadalafil "Accord" er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil, med guanylatcyclase stimulatorer, såsom riociguat, er kontraindiceret, da det potentielt kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandling med Tadalafil "Accord"

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt tadalafil er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

Kardiovaskulære lidelser

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystsmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske forsøg. De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til tadalafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Følgende grupper af patienter med kardiovaskulær sygdom blev ikke inkluderet i PAH kliniske studier:

* Patienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklap-sygdom
* Patienter med perikardial konstriktion
* Patienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
* Patienter med signifikant dysfunktion af venstre ventrikel
* Patienter med livstruende arytmier
* Patienter med symptomatisk koronararteriesygdom
* Patienter med ukontrolleret hypertension.

Da der ikke foreligger kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos disse patienter, frarådes brugen af tadalafil.

Pulmonale vasodilatorer kan forværre den kardiovaskulære status væsentligt hos patienter med pulmonal veneokklusiv sygdom (PVOD). Da der ikke foreligger kliniske data om administration af tadalafil til patienter med veneokklusiv sygdom, anbefales administration af tadalafil ikke til sådanne patienter. Skulle der opstå tegn på lungeødem, når tadalafil administreres, bør muligheden for associeret PVOD overvejes.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaber, der kan resultere i forbigående blodtryksfald. Læger bør nøje overveje, om deres patienter med visse underliggende tilstande, såsom svær venstre ventrikel dysfunktion, væskemangel, autonom hypotension eller patienter med hvilende hypotension, kunne blive påvirket negativt af den vasodilatoriske virkning.

Hos patienter, der tager alfa1-blokkere, kan samtidig administration af tadalafil føre til symptomatisk hypotension hos nogle patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin frarådes.

Syn

Der er rapporteret synsdefekter, heriblandt central serøs chorioretinopati (CSC), og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. De fleste tilfælde af CSC forsvandt spontant efter seponering af tadalafil. I relation til NAION så antyder analyser af observationsdata en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion efter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter eksponeret for tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med tage Tadalafil "Accord" og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt, forringelse af synsskarphed og/eller forvrængning af synet (se pkt. 4.3).

Mindsket eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde af pludselige høretab efter brug af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom alder, diabetes, hypertension, og tidligere høretabs historie), bør patienterne opfordres til at holde op med at tage tadalafil og søge hurtig lægehjælp i tilfælde af pludselige fald eller tab af hørelse.

Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af øget tadalafileksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende evne til at påvirke clearance ved dialyse, frarådes én-gang-daglig dosering af Tadalafil "Accord" til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af én-gang-daglig administration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis Tadalafil "Accord" ordineres, bør der foretages en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering af den ordinerende læge.

Priapisme og anatomisk deformation af penis

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Tadalafil "Accord" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Samtidig brug af CYP3A4-inhibitorer

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Tadalafil "Accord" til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil-eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

Tadalafil "Accord" og andre behandlinger for erektil dysfunktion

Sikkerheden og effekten af kombinationer af tadalafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende sådanne kombinationer.

Prostacyclin og dets analoger

Effekten og sikkerheden af tadalafil co-administreret med prostacyclin eller dets analoger er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske undersøgelser. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration.

Bosentan

Effekten af tadalafil hos patienter, der allerede er i bosentan-behandling, er ikke endeligt påvist (se pkt. 4.5 og 5.1).

Lactose

Tadalafil "Accord" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

Andre midlers virkning på tadalafil

*Cytokrom P450-inhibitorer*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg daglig), øgede tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) 2 gange og Cmax med 15 % i forhold til AUC og Cmax værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg daglig) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og Cmax med 22 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange daglig), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i Cmax. Ritonavir (500 mg eller 600 mg to gange daglig) øgede tadalafil (20 mg) enkeltdosis eksponering (AUC) med 32 % og reducerede Cmax med 30 %. Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4).

Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

*Transporter*

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

*P-glycoprotein-substrater (f.eks. digoxin)*

Tadalafil (40 mg én gang daglig) havde ingen klinisk signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

*Cytokrom P450-inducere*

 Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88 % i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

*Endotelin-1 receptor-antagonister (f.eks. bosentan)*

Bosentan (125 mg to gange daglig), et substrat af CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat inducer af CYP3A4, CYP2C9 og muligvis CYP2C19, reducerede tadalafils (40 mg én gang daglig) systemiske eksponering med 42 % og Cmax med 27 % efter adskillige samtidige administrationer. Effekten af tadalafil hos patienter, der allerede i bosentan-behandling er ikke endeligt påvist (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirkede ikke eksponeringen (AUC og Cmax) af bosentan eller dets metabolitter.

 Sikkerheden og effekten af kombinationer af tadalafil og andre endothelin-1 receptor-antagonister er ikke undersøgt.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

*Nitrater*

Det er i kliniske forsøg påvist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Administration af Tadalafil "Accord" er derfor kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner dagligt modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil-dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af Tadalafil "Accord" (2,5 mg - 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis Tadalafil "Accord" før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

*Antihypertensiva (herunder calciumkanalblokkere)*

Samtidig administration af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (dosis 5 mg daglig og 20 mg som en enkeltdosis) øger den blodtrykssænkende virkning af denne alfa-blokker på en signifikant måde. Denne varer mindst tolv timer, kan være symptomatisk og inkludere synkope. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4).

I interaktionsforsøg udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der skal dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandlingen bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluazid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se nedenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 forsøg viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

*Riociguat*

Prækliniske undersøgelser viste en additiv systemisk blodtrykssænkende effekt, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. Det er i kliniske forsøg påvist, at riociguat forstærker den hypotensive effekt af PDE5-hæmmere. Der var ingen tegn på fordelagtig klinisk virkning af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*5-alfa-reduktase-hæmmere*

I et klinisk forsøg, som sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidigt med finasterid 5 mg med placebo plus finasterid 5 mg til lindring af symptomer ved forhøjet blodtryk, blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Da der dog ikke er udført et formelt lægemiddelinteraktionsstudie, der evaluerer effekten af tadalafil og 5-alfa-reduktasehæmmere (5-ARI), bør der udvises forsigtighed, når tadalafil administreres sammen med 5-ARI.

*CYP1A2-substrater (f.eks theophyllin)*

Når taladafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvens. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidigt.

*P-piller*

Ved steady-state øgede tadalafil (40 mg én gang daglig) ethinylestradiol-eksponering (AUC) med 26 % og Cmax med 70 % i forhold til p-piller administreret med placebo. Der var ingen statistisk signifikant virkning af tadalafil på levonorgestrel, hvilket tyder på, at virkningen af ethinylestradiol skyldes hæmning af tadalafils sulfatering af tarmen. Den kliniske relevans af dette fund er uklar.

*Terbutalin*

En tilsvarende stigning i AUC og Cmax, som er set med ethinylestradiol, kan forventes med oral administration af terbutalin, sandsynligvis på grund af tadalafils hæmning af sulfatering af tarmen. Den kliniske relevans af dette fund er uklar.

*Alkohol*

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlig maksimal koncentration i blodet 0,08 %) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil-koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde, der maksimerede alkoholabsorptions­hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse).

Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtrykssænkning forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

*Cytochrom P450 metaboliserede lægemidler*

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

*Aspirin*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke forlængelsen af blødningstiden, forårsaget af acetylsalicylsyre.

*Antidiabetiske lægemidler*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske præparater er ikke udført.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der blev set virkninger hos hunde, som kan indikere påvirkning af frugtbarhed. To efterfølgende kliniske undersøgelser tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selv om der blev set et fald i spermkoncentration hos nogle mænd (se pkt. 5.1 og 5.3).

Graviditet

Der foreligger begrænset data om anvendelse af tadalafil til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning er det bedst at undgå brugen af Tadalafil "Accord" under graviditet.

Amning

Forhåndenværende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af tadalafil i mælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Tadalafil "Accord" bør ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Tadalafil påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafilarmene i de kliniske forsøg, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Tadalafil "Accord", før de fører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**Resumé af sikkerhedsprofilen for tadalafil til erektil dysfunktion**

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der tager tadalafil til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi, rygsmerter og muskelsmerter, hvor forekomsten stiger med stigende dosis af tadalafil. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for tadalafil én-gang-daglig dosering, opstod inden for de første 10 til 30 dage efter behandlingsstart.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel angiver observerede bivirkninger fra spontane indberetninger samt fra placebokontrollerede kliniske studier (omfattende i alt 8.022 patienter på tadalafil og 4.422 patienter på placebo) til efter-behov og én-gang-daglig behandling af erektil dysfunktion og én-gang-daglig behandling af benign prostatahyperplasi.

Hyppighedsestimat: Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); Sjælden (≥1/10.000 til < 1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Immunsystemet* |  |
|   |   | Overfølsomhedsreaktioner | Angioødem2 |  |
| *Nervesystemet* |  |
|  | Hovedpine | Svimmelhed | Slagtilfælde1(herunder blødninger), syncope, transitoriske iskæmiske anfald1, migræne2, kramper2, transitorisk hukommelsestab |  |
| *Øjne* |  |
|   |   | Sløret syn, fornemmelse beskrevet som øjensmerte  | Synsfeltdefekt, hævelse af øjenlåg, konjunktival hyperæmi, non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION)2, retinal vaskulær okklusion2 | Central serøs chorioretinopati |
| *Øre og labyrint* |  |
|   |   | Tinnitus | Pludselig døvhed |  |
| Hjerte1 |  |
|   |   | Takykardi, palpitationer | Myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris2, ventrikulær arytmi2 |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
|   | Rødmen | Hypotension3, hypertension |   |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
|   | Tilstoppet næse | Dyspnø, epistaxis |  |  |
| *Mave-tarmkanalen* |  |
|   | Dyspepsi | Abdominale smerter, Opkastning, Kvalme, Gastro-øsofageal reflukssygdom  |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |
|   |   | Udslæt | Urticaria, Stevens-Johnson syndrom2, eksfoliativ dermatitis2, Hyperhidrose (forøget svedsekretion) |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |
|   | Rygsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteterne |  |   |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |
|  |  | Hæmaturi |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |
|   |   | Forlænget erektion  | Priapisme, Blødning fra penis, Hæmospermi  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |
|  |  | Brystsmerter1,Perifert ødem, Træthed  | Facial ødem2, pludselig hjertedød1,2 |  |

1 De fleste patienter havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

2 Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er ikke observeret i placebo-kontrollerede kliniske studier.

3 Oftere rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt EKG, primært sinus bradykardi, hos patienter behandlet med tadalafil én-gang-daglig end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme EKG’er var ikke associeret med bivirkninger.

Andre særlige populationer

Data for patienter over 65 år, som har fået tadalafil i kliniske studier enten for behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, er begrænsede. I kliniske studier med tadalafil taget efter behov for behandling af erektil dysfuktion blev diarré hyppigere indberettet for patienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg taget én gang daglig til behandling af benign prostatahyperplasi, blev svimmelhed og diarré hyppigere indberettet for patienter over 75 år.

**Resumé af sikkerhedsprofilen for tadalafil til pulmonal arteriel hypertension**

De hyppigst rapporterede bivirkninger, som forekommer hos ≥ 10 % af patienterne i tadalafil 40 mg behandlingsarmen var hovedpine, kvalme, rygsmerter, dyspepsi, rødmen, myalgi, nasopharingitis og smerter i ekstremiteterne. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

I det afgørende placebo-kontrollerede studie af tadalafil til behandling af PAH, blev i alt 323 patienter behandlet med tadalafil i doser fra 2,5 mg til 40 mg én gang daglig, og 82 patienter blev behandlet med placebo. Behandlingsvarigheden var 16 uger. Den samlede hyppighed for seponering på grund af bivirkninger var lav (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 patienter, som fuldførte det afgørende studie, fortsatte i et langsigtet forlængelsesstudie. De undersøgte doser var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel viser rapporterede bivirkninger under placebokontrolleret klinisk studie hos patienter med tadalafil-behandlet PAH. Også inkluderet i tabellen er nogle bivirkninger, der er blevet rapporteret i kliniske studier og/eller efter markedsføring med tadalafil til behandling af mandlig erektil dysfunktion. Disse tilfælde er enten blevet tildelt en hyppighed som "Ukendt", da hyppigheden i PAH-patienter ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data eller tildelt en hyppighed baseret på den kliniske undersøgelse af data fra det afgørende placebo-kontrollerede studie af tadalafil.

Hyppighedsestimat: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt1** |
| *Immunsystemet* |
|  | Overfølsomheds-reaktioner5 |  |  | Angioødem |
| *Nervesystemet* |
| Hovedpine6 | Synkope, migræne5 | Kramper5, forbigående hukommelsestab5 |  | Slagtilfælde2 (herunder hæmoragiske tilfælde) |
| *Øjne* |
|  | Sløret syn |  |  | Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati(NAION),retinal vaskulær okklusion, synsfeltsdefekt  |
| *Øre og labyrint* |
|  |  | Tinnitus |  | Pludselig døvhed |
| *Hjerte* |  |  |  |  |
|  | Palpitationer2, 5 | Pludselig hjertedød, takykardi2, 5 |  | Ustabil anginapectoris,ventrikulærarytmi,myokardie-infarkt2 |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Rødmen | Hypotension | Hypertension |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Nasopharyngitis (herunder nasal tilstopning, sinus-tilstopning og rhinitis) | Epistaxis |  |  |  |
| *Mave-tarmkanalen* |
| Kvalme, dyspepsi (herunder abdominalsmerter/ubehag3) | Opkastning, gastroøsofageal reflux |  |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |
|  | Hududslæt | Urticaria5, hyperhidrose (øget svedtendens)5 |  | Stevens-Johnson syndrom, eksfoliativ dermatitis |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
| Myalgi,RygsmerterSmerter i ekstremitet (herunder ubehag i lemmer) |  |  |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |
|  |  | Hæmaturi |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |
|  | Forøget uterinblødning4 | Priapisme5, blødning fra penis, hæmospermi  |  | Forlængede erektioner |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
|  | Ansigtsødem, brystsmerter2 |  |  |  |

(1) Begivenheder ikke rapporteret i registreringsundersøgelser og som ikke kan estimeres fra tilgængelige data. Bivirkningerne er medtaget i tabellen som følge af postmarketing eller data fra kliniske undersøgelsesdata fra brugen af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion.

(2) De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer.

(3) De faktiske inkluderede MedDRA-udtryk er abdominalt ubehag, mavesmerter, nedre mavesmerter, øvre mavesmerter og ubehag i maven.

(4) Kliniske non-MedDRA udtryk for at omfatte rapporter om unormal/usædvanlig kraftig menstruation, såsom menoragi, metroragi, menometrorrhagia eller vaginal blødning.

(5) Bivirkningerne er medtaget i tabellen som følge af postmarketing eller kliniske undersøgelsesdata om brugen af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion; og desuden er frekvensestimaterne kun baseret på 1 eller 2 patienter, der oplevede bivirkningen i den afgørende placebokontrollerede undersøgelse af tadalafil.

(6) Hovedpine var den hyppigst rapporterede bivirkning. Hovedpine kan forekomme i begyndelsen af behandlingen; og mindskes med tiden, selvom behandlingen fortsættes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Enkeltdoser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser.

I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5).

*Erektil dysfunktion*

Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

*Pulmonal arteriel hypertension*

Pulmonal arteriel hypertension er forbundet med nedsat frigivelse af nitrogenoxid fra det vaskulære endotel og deraf følgende reduktion af cGMP-koncentrationer inden i den pulmonale vaskulære glatte muskulatur. PDE5 er den fremherskende phosphodiesterase i de pulmonale kar. Tadalafils hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP, hvilket resulterer i vaskulær afslapning af de pulmonale glatte muskelceller og vasodilatation af det pulmonale kredsløb.

Farmakodynamisk virkning

*In vitro*-undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar.

Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7-PDE10.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Erektil dysfunktion*

Der blev udført tre kliniske studier med 1.054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for tadalafil. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektile funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuancer testen. Dette resultat er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter vedrørende ændringer i farvesynet var sjældne (< 0,1 %) på tværs af alle studier.

Der er blevet udført tre studier hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesen af tadalafil 10 mg (ét 6 måneders studie) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders studie), daglig administration. To af disse tre studier viste et fald i spermatocyttal og spermatocytkoncentration, der var relateret til tadalafil behandling.

Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre så som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2 til 100 mg i 16 kliniske studier med 3.250 patienter, herunder patienter med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær), ætiologi, alder (fra 21-86 år) og etnisk baggrund. De fleste patienter rapporterede erektil dysfunktion af mindst 1 års varighed. I de primære undersøgelser af effekt hos den generelle population rapporterede 81 % af 38 patienterne, at tadalafil forbedrede deres erektion, i forhold til 35 % for placebo. Desuden rapporterede patienter med erektil dysfunktion i alle sværhedsgrader forbedrede erektioner, når de tog tadalafil (86 %, 83 % og 72 % for henholdsvis mild, moderat og svær i forhold til 45 %, 42 % og 19 % for placebo). I de primære undersøgelser af effekt var 75 % af samlejeforsøgene vellykkede hos patienter, som blev behandlet med tadalafil, sammenlignet med 32 % for placebo.

I et 12-ugers studie hos 186 patienter (142 på tadalafil, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg pr. patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48 % sammenlignet med 17 % med placebo.

*Pulmonal arteriel hypertension hos voksne (PAH)*

Der blev udført en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse med 405 patienter med pulmonal arteriel hypertension. Tilladt bagvedliggende behandling inkluderede bosentan (stabil vedligeholdelsesdosis op til 125 mg to gange daglig) og kronisk antikoagulation, digoxin, diuretika og oxygen. Over halvdelen (53,3 %) af patienterne i undersøgelsen var i samtidig bosentanbehandling.

Patienterne blev randomiseret til en af fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, eller placebo). Patienterne var mindst 12 år gamle og havde en PAH-diagnose, der var idiopatisk, relateret til collagen sygdom, relateret til anorexigen brug, relateret til human immundefekt virus (HIV) infektion, der er forbundet med en atrial-septal defekt, eller associeret med kirurgisk reparation af mindst 1 års varighed af en medfødt systemisk-til-pulmonal shunt (fx ventrikulær septal defekt, patient ductus arteriosus). Gennemsnitsalderen for alle patienter var 54 år (spændvidde 14 til 90 år). Størstedelen af patienterne var kaukasiske (80,5 %) og kvinder (78,3 %). Pulmonal arteriel hypertension (PAH) ætiologier var overvejende idiopatisk PAH (61,0 %) og relateret til kollagen vaskulær sygdom (23,5 %). Størstedelen af ​​patienterne havde en World Health Organization (WHO) funktionsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Den gennemsnitlige baseline 6 minutters-gangdistance (6MWD) var 343,6 meter.

Det primære effektmål var ændringen fra baseline ved uge 16 i 6-minutters gangdistance

(6MWD). Kun tadalafil 40 mg opnåede det protokol-definerede signifikansniveau med en placebojusteret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 26 meter (p=0,0004; 95 % CI: 9,5, 44,0; Pre-specificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 33 meter, 95 % CI: 15,2, 50,3). Forbedringen i gangdistancen var tydelig efter 8 ugers behandling. Der blev set signifikant forbedring (p <0,01) i 6MWD ved uge 12, når patienterne blev bedt om at udsætte indtaget af forsøgsmedicinen for at afspejle det nedre vendepunkt i koncentration af aktivstof. Resultaterne var generelt konsistente i undergrupper efter alder, køn, PAH-ætiologi og baseline WHO funktionsklasse og 6MWD. Den placebo-justerede gennemsnitlige stigning i 6MWD var 17 meter (p=0,09; 95 % CI: -7.1, 43,0; Præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 23 meter, 95 % CI, -2,4, 47,8) hos de patienter, der fik tadalafil 40 mg i tillæg til deres samtidige bosentan (n=39), og var 39 meter (p <0,01, 95 % 13,0, 66,0; Præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 44 meter, 95 % CI: 19,7, 69,0) hos de patienter, der fik tadalafil 40 mg alene (n=37).

Andelen af patienter med forbedring i WHO funktionsklasse ved uge 16 var ens i både tadalafil 40 mg og placebogruppen (23 % vs. 21 %). Forekomsten af klinisk forværring ved uge 16 hos patienter behandlet med tadalafil 40 mg (5 %, 4 af 79 patienter) var mindre end placebo (16 %; 13 af 82 patienter). Ændringer i Borg dyspnø score var små og ikke-signifikante ved både placebo og tadalafil 40 mg.

Pædiatrisk population

Et enkelt studie er blevet udført med pædiatriske patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD), hvor der ikke sås tegn på effekt. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelle, trearmede studie af tadalafil omfattede 331 drenge i alderen 7-14 år med DMD, som modtog samtidig behandling med kortikosteroider. Studiet inkluderede en dobbeltblindet periode på 48 uger, hvor patienterne blev randomiseret til 0,3 mg/kg tadalafil daglig, 0,6 mg/kg tadalafil daglig eller daglig placebo. Tadalafil viste ingen effekt med hensyn til at forsinke forringelsen af gangfunktionen målt som det primære endpoint tilbagelagt distance ved 6 minutters gang (6MWD): Den gennemsnitlige ændring ved de mindste kvadraters metode (LS) i 6MWD efter 48 uger var -51,0 meter (m) i placebogruppen sammenlignet med -64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg-gruppen (p = 0,307) og -59,1 m i tadalafil 0,6 mg/kg-gruppen (p = 0,538). Desuden var der ingen tegn på effekt i de sekundære analyser, der blev udført i dette studie. De samlede sikkerhedsresultater i dette studie var generelt i overensstemmelse med tadalafils kendte sikkerhedsprofil og med de uønskede hændelser, der forventes i en pædiatrisk DMD-population, der behandles med kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af erektil dysfunktion og i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af pulmonal arteriel hypertension. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (Cmax) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Tadalafils absolutte biotilgængelighed efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så Tadalafil "Accord" kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

Fordeling

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94 % af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

Hos raske forsøgspersoner genfandtes mindre end 0,0005 % af den administrerede dosis i sperma.

Biotransformation

Tadalafil metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den væsentligste cirkulerende metabolit er methylcatecholglucoronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent over for PDE5 end tadalafil. På den baggrund anses den ikke for at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størsteparten i fæces (ca. 61 % af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36 % af dosis).

Linearitet/non-linearitet

I dosisområdet 2,5-20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis hos raske forsøgspersoner. Der ses en mindre end proportional stigning i eksponeringen mellem 20 mg til 40 mg.

Steady state-plasmakoncentrationer opnås inden for 5 dage med taladafil-dosering 20 mg og 40 mg én gang daglig og eksponeringen er ca. 1,5 gange dette efter en enkelt dosis.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos forsøgspersoner uden erektil dysfunktion.

Hos patienter med pulmonal hypertension, der ikke modtager samtidig bosentan, var den gennemsnitlige tadalafil-eksponering ved steady-state efter 40 mg 26 % højere i forhold til samme hos raske frivillige. Der var ingen klinisk relevant forskel i Cmax sammenlignet med raske frivillige. Resultaterne tyder på en lavere clearance af tadalafil hos patienter med pulmonal hypertension sammenlignet med raske frivillige.

Særlige populationer

*Ældre*

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, hvilket resulterede i en 25 % højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

*Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-dosis tadalafil (5 til 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadie. Hos hæmodialysepatienter var Cmax 41 % højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

På grund af øget tadalafileksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende evne til at påvirke clearance ved dialyse, frarådes tadalafil til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Leverinsufficiens*

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis Tadalafil ”Accord” ordineres, bør der foretages en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering af den ordinerende læge. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Patienter med diabetes*

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos patienter med diabetes var ca. 19 % lavere end AUC hos raske forsøgspersoner efter en dosis på 10 mg. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

*Race*

Farmakokinetiske undersøgelser har inkluderet personer og patienter fra forskellige etniske grupper, og der er ikke blevet identificeret nogen forskelle i den typiske eksponering for tadalafil. Dosisjustering er ikke berettiget.

*Køn*

Der sås ingen klinisk relevante forskelle i eksponering hos raske kvindelige og mandlige forsøgspersoner efter enkelte og gentagne doser af tadalafil. Dosisjustering er ikke berettiget.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1.000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatalt og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

Der sås ingen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter. Hos hunde, som fik tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket resulterer i en mindst 3 gange større eksponering (fra 3,7 til 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se punkt 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Sorbitanstearat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Triacetin

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er pakket i PVC/PE/PVDC gennemsigtige aluminiumsblisterkort.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 55675

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. juni 2024