

 3. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tadalafil "Accord", filmovertrukne tabletter 5 mg**

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

 29702

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tadalafil "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 91,572 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Lysegul, kapselformet, ca. 8,6 mm lang og 4,8 mm bred, bikonveks, facetkantet, filmovertrukket tablet, præget med ”T5” 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.

Behandling af tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos voksne mænd.

Tadalafil "Accord" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

**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, der forventer hyppig brug af Tadalafil "Accord" (dvs. mindst to gange om ugen) kan dosering én gang daglig med de laveste tadalafil-doser anses for at være passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

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

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

*Benign prostatahyperplasi hos voksne mænd*

Den anbefalede dosis er 5 mg, der tages på omtrent samme tidspunkt hver dag med eller uden mad. Til voksne mænd, der behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunktion, tages den anbefalede dosis på 5 mg også på omtrent samme tidspunkt hver dag. Patienter, som ikke er i stand til at tolerere tadalafil 5 mg til behandling af benign prostatahyperplasi, bør overveje en alternativ behandling, da effekten af ​​tadalafil 2,5 mg til behandling af benign prostatahyperplasi ikke er påvist.

Særlige populationer

*Ældre mænd*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

*Mænd med nedsat nyrefunktion*

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 efter behov.

En-gang-daglig dosering på 2,5 eller 5 mg tadalafil til behandling af både erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi anbefales ikke til patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Mænd med nedsat leverfunktion*

Til behandling af erektil dysfunktion med Tadalafil "Accord" efter behov er den anbefalede dosis af tadalafil 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 både erektil dysfunktion og benign prostatahyperplasi 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).

*Mænd med diabetes*

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.

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).

Før behandling af benign prostatahyperplasi med tadalafil påbegyndes, skal patienten undersøges for at udelukke tilstedeværelse af prostatakarcinom og grundigt vurderes for kardiovaskulære tilstande (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.

Kardiovaskulær

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.

Hos patienter, der får samtidig antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Ved initiering af daglig behandling med tadalafil, bør der foretages passende kliniske overvejelser til en eventuel dosisjustering af antihypertensiv behandling.

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

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 antyder 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). Èn-gang-daglig administration til behandling af enten erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi er ikke blevet evaluerethos patienter med leverinsufficiens. 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-inducere eller 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.

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**

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

Andre lægemidlers 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. 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.

*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.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

*Nitrater*

Det er i kliniske forsøg vist, 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 daglig 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 studier 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 studier 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) i et klinisk farmakologisk studie 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 dette studie, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidigt.

*Ethinylestradiol og Terbutalin*

Tadalafil er blevet påvist at producere en stigning i den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol. En tilsvarende stigning kan forventes med oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

*Alkohol*

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum 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. Studier 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 interaktionsstudier med antidiabetiske præparater er ikke udført.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tadalafil "Accord" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Fertilitet

Der blev set virkninger hos hunde, som kan indikere påvirkning af frugtbarhed. To efterfølgende kliniske studier 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**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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 dysfunktion 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.

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).

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. Ved behandling af erektil dysfunktion har tadalafil ingen effekt uden seksuel stimulation.

5 mg: Effekten af PDE5-hæmning på cGMP-koncentrationen i corpus cavernosum er også observeret i den glatte muskulatur i prostata, blære og de tilførende kar. Den resulterende vaskulære afslapning øger blodgennemstrømningen, og det kan være denne mekanisme, som medfører reducerede symptomer ved benign prostatahyperplasi. De vaskulære virkninger suppleres muligvis af hæmning af aktiviteten af blærens afferente nerver og afslapning af den glatte muskulatur i prostata og blære.

Farmakodynamisk virkning

*In vitro*- studier 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

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

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

*Erektil dysfunktion*

Der blev udført tre kliniske studier for tadalafil efter behov med 1.054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden. 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.

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.

Til evaluering af tadalafil én-gang-daglig i doser på 2,5, 5 og 10 mg blev der indledningsvis udført tre kliniske studier, der involverede 853 patienter i forskellige aldre (interval 21-82 år) og etniske grupper, med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (mild, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære effekt-studier hos den generelle population, var middelværdien for andel af vellykkede samlejeforsøg pr. forsøgsperson 57 og 67 % på tadalafil (5 mg), 50 % på tadalafil (2,5 mg) sammenlignet med 31 og 37 % med placebo. I studiet af patienter med erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var de gennemsnitlige andele af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % på tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre forsøg havde effekt af tidligere p.n.-behandling med PDE5-inhibitorer. I et efterfølgende forsøg blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5-inhibitorer, randomiseret til tadalafil 5 mg en gang dagligt *versus* placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje var 68 % for tadalafil-patienter sammenlignet med 52 % for patienter på placebo.

*Benign prostatahyperplasi*

Tadalafil blev undersøgt i 4 kliniske studier, som varede i 12 uger og inkluderede over 1.500 patienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Forbedringen i den totale international prostate symptom score med tadalafil 5 mg i de fire studier var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 for placebo. Forbedringen i den totale international prostate symptom score er set så tidligt som efter 1 uge. I et af studierne, som også omfattede tamsulosin 0,4 mg som aktiv komparator, var forbedringen i den totale international prostate symptom score med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

Et af studierne vurderede forbedringerne af erektil dysfunktion og af tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos patienter med begge tilstande. Forbedringerne i scoren for erektil funktion i international index of erectile function og den totale international prostate symptom score i dette studie var henholdsvis 6,5 og -6,1 med tadalafil 5 mg sammenlignet med henholdsvis 1,8 og -3,8 for placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede samlejer pr. forsøgsperson var 71,9 % for tadalafil 5 mg sammenlignet med 48,3 % for placebo.

Vedligeholdelse af virkningen blev evalueret i en ublindet forlængelse af et af studierne. Dette viste, at den forbedring i den totale international prostate symptom score, som blev set ved 12 uger, blev opretholdt i op til yderligere 1 år ved behandling med tadalafil 5 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 udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studierne i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af erektil dysfunktion. 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

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasmakoncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang daglig.

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

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 farmakologiske studier 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.

*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). Der er ingen data om administration af én-gang-daglig dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis tadalafil ordineres til én-gang-daglig dosering, bør der foretages en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering af den ordinerende læge.

*Patienter med diabetes*

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

**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: 14, 28, 30, 84 eller 90 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)**

 55673

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. juni 2024