

 12. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 30205

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tadalafil "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg tadalafil.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,750 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg filmovertrukne tabletter: Svagt gullige, bikonvekse, ovale, filmovertrukne tabletter, med delekærv på den ene side og mærket med ”5” på den anden side. Tabletten kan deles i to lige store doser. Tabletdimensioner: Ca. 9 mm lange og 6 mm brede.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

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

Tadalafil "Krka" 5 mg er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

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

Hos patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges.

Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringsfrekvens er én gang daglig.

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

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

Den anbefalede dosis hos disse patienter er 5 mg daglig, indtaget på omtrent samme tidspunkt hver dag. Dosis kan reduceres til 2,5 mg én gang daglig baseret på individuel tolerance.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

*Benign prostatahyperplasi hos voksne mænd.*

Den anbefalede dosis er 5 mg, som skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag med eller uden mad.

For voksne mænd i behandling for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunktion er den anbefalede dosis også 5 mg, som skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag.

For de patienter, som ikke tolererer tadalafil 5 mg for behandling af benign prostata­hyperplasi, skal anden behandling overvejes, da virkningen af tadalafil 2,5 mg til behandling af benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Særlige populationer

*Ældre mænd*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

*Mænd med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Ved behandling efter behov, er den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion 10 mg.

Daglig dosering af tadalafil 2,5 eller 5 mg bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hverken til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Mænd med nedsat leverfunktion*

Når Tadalafil "Krka" bruges til behandling efter behov af erektil dysfunktion, er den anbefalede dosis af tadalafil 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C); hvis ordineret, bør en omhyggelig, individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge. Der er ingen tilgængelige data om administration af daglig dosering af tadalafil til patienter med nedsat leverfunktion.

Daglig dosering af tadalafil er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion hverken ved behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi; derfor, hvis ordineret, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge (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 for Tadalafil "Krka" i den pædiatriske population med henblik på behandlingen af erektil dysfunktion.

Administration

Tadalafil "Krka" er tilgængeligt i tabletstyrker på 2,5, 5, 10 og 20 mg til oral brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

I kliniske studier har tadalafil vist sig at forstærke den hypotensive virkning af nitrater. Dette menes at skyldes den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Administration af Tadalafil "Krka" til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Tadalafil må ikke anvendes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet frarådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjertesygdom ved seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karssygdom.

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

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

Tadalafil er kontraindiceret til patienter som har nedsat syn på et øje, på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Kontraindikationen gælder, uanset om episoden opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil, med guanylatcyklase-stimulatorer som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandling med tadalafil "Krka"

Før farmakologisk behandling overvejes, bør der optages anamnese og foretages fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi og bestemme potentielle underliggende årsager.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion, bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære status, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående fald i blodtrykket (se pkt. 5.1), og som sådan forstærker 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).

Evalueringen af erektil dysfunktion bør omfatte en bestemmelse af potentielle underliggende årsager og identifikation af egnet behandling på baggrund af en medicinsk vurdering. Det vides ikke, om tadalafil er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-bevarende prostatektomi.

Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystsmerter, hjertebanken og takykardi, er blevet rapporteret enten efter markedsføring og/eller i kliniske forsøg. Størstedelen af de patienter, hvor disse hændelser er rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at fastslå, om disse hændelser er relateret direkte til disse risikofaktorer, til tadalafil, til seksuel aktivitet, eller en kombination af disse eller andre faktorer.

Hos patienter, der samtidig får antihypertensive lægemidler, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Ved indledning af daglig behandling med tadalafil, bør passende kliniske overvejelser gøres vedrørende eventuel dosisjustering af den antihypertensive behandling.

Hos patienter, som er i behandling med alfa1-blokkere, kan samtidig administration af tadalafil føre til symptomatisk hypotension hos nogle patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin anbefales derfor ikke.

Syn

Der er rapporteret synsdefekter, herunder 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. Angående NAION, tyder data fra observationsstudier på en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion, som følge af episodisk brug af tadalafil og PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter som anvender tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med at tage Tadalafil "Krka" og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt, forringelse af synsskarphed og/eller forvrængning af synet (se pkt. 4.3).

Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde af pludseligt høretab efter brug af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer i nogle tilfælde er tilstede (såsom alder, diabetes, hypertension og høretab i anamnesen) skal patienten, i tilfælde af pludseligt opstået høretab, informeres om at stoppe med at tage tadalafil og straks søge lægehjælp.

Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af øget tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende evne til at påvirke clearance ved dialyse, anbefales én daglig dosering af tadalafil ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Der er begrænset klinisk data på sikkerheden af enkeltdosis administration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Daglig administration til behandling af enten erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis tadalafil ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Priapisme og anatomisk deformation af penis

Patienter, som oplever erektioner, der varer 4 timer eller mere, bør instrueres i at søge omgående lægehjælp. Hvis priapisme ikke behandles omgående, kan det resultere i skader i det penile væv og permanent tab af potens.

Tadalafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere for priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Samtidigbrug af CYP3A4-hæmmere

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af tadalafil til patienter, der anvender potente CYP3A4-hæmmere (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), eftersom øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne er kombineret (se pkt. 4.5).

Tadalafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion

Sikkerheden og virkningen ved kombinationen af tadalafil og andre PDE5-hæmmere eller anden behandling af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Patienterne skal informeres om ikke at tage Tadalafil "Krka" i sådanne kombinationer.

Lactose

Tadalafil "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes af patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption.

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**

Interaktionsstudier blev udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, som angivet nedenfor. Med hensyn til de interaktionsstudier, hvor kun 10 mg tadalafil dosis blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke helt udelukkes.

Virkninger af andre stoffer på tadalafil

*Cytochrom P450-hæmmere:*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. Ketoconazol (200 mg daglig), en selektiv hæmmer af CYP3A4, forhøjede tadalafils (10 mg) eksponering (AUC) 2 gange og Cmax med 15 %, i forhold til AUC og Cmax værdier for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg daglig) forhøjet tadalafil (20 mg) eksponering (AUC) 4 gange og Cmax med 22 %.

Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg to gange daglig), som er en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, forhøjet tadalafil (20 mg) eksponering (AUC) 2 gange uden ændring i Cmax. Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugtjuice administreres med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Følgelig kan forekomsten af de bivirkninger, der er anført i pkt. 4.8 være øget.

*Transportører*

Transportørers (som f.eks. p-glycoprotein) rolle i disposition af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved hæmning af transportører.

*Cytochrom P450-inducere:*

Rifampicin, en CYP3A4-inducer, reducerede tadalafils 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.

Virkninger af tadalafil på andre præparater

*Nitrater*

I kliniske forsøg blev det vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forøger den hypotensive effekt af nitrater. Administration af tadalafil til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Baseret på resultaterne af et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner fik daglige doser af tadalafil 20 mg i 7 dage og 0,4 mg sublingual nitroglycerin på forskellige tidspunkter, varede denne interaktionen i mere end 24 timer og kunne ikke længere påvises, når der var gået 48 timer efter den sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med en hvilken som helst ordineret dosis af tadalafil (2,5 mg - 20 mg), hvor nitrat administration anses medicinsk nødvendigt i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis af tadalafil før nitrat administration overvejes. Under sådanne 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 (5 mg daglig dosis og 20 mg som enkeltdosis) øger den blodtrykssænkende effekt af denne alfa-blokker signifikant. Denne effekt varer mindst tolv timer og kan være symptomatisk, herunder synkope. Denne kombination anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaktionsstudier udført på et begrænset antal raske frivillige personer, blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der bør dog udvises forsigtighed ved brug af tadalafil hos patienter som behandles med alfa-blokkere, og især hos ældre. Behandlinger bør indledes 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 antihypertensive lægemidler blev undersøgt, herunder calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensin-konverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-adrenerge receptorblokkere (metoprolol), thiaziddiuretika (bendroflumethiazid) og angiotensin II receptorblokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, beta-blokkere, og/eller alfa-blokkere). Tadalafil (10 mg undtagen forsøg med angiotensin II receptor 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 forsøg blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner, der tager flere antihypertensiva, syntes ændringerne i det ambulante blodtryk at relatere til graden af blodtrykskontrol. For de forsøgspersoner, hvis blodtryk var velkontrolleret, var reduktionen minimal og svarende til den, set hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, hvis blodtryk ikke var velkontrolleret, var reduktionen større, selv om denne reduktion ikke var forbundet med hypotensive symptomer for størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, der samtidig fik antihypertensiva, kan tadalafil 20 mg inducere et blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere - se ovenfor) generelt er mindre og sandsynligvis ikke klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 studier viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, der tager tadalafil med eller uden antihypertensiva. Der bør dog gives passende klinisk rådgivning til patienter med hensyn til et muligt fald i blodtrykket, når de behandles med antihypertensiva.

*Riociguat*

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtrykssænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk virkning af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, herunder tadalafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*5-alfa-reduktasehæmmere*

I et klinisk forsøg, der sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidig med finasterid 5 mg *versus* placebo samt finasterid 5 mg til lindring af BPH symptomer, blev ingen nye bivirkninger identificeret. Eftersom der ikke er blevet udført et formelt lægemiddel­interaktions­studie, der evaluerer effekten af tadalafil og 5-alfa-reduktasehæmmere (5-ARIs), bør der udvises forsigtighed, når tadalafil administreres sammen med 5-ARIs.

*CYP1A2 substrater (som f.eks. theophyllin)*

Når tadalafil 10 mg blev administreret sammen med theophyllin (en ikke-selektiv phosphodiesteraseinhibitor) i et klinisk farmakologisk forsøg, var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille (3,5 slag per minut) øgning i hjertefrekvensen. Selvom denne effekt er lille og var uden klinisk signifikans i dette studie, bør den tages i betragtning, hvis disse lægemidler administreres samtidigt.

*Ethinylestradiol og terbutalin*

Det er vist, at tadinafil øger den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol; en tilsvarende stigning kan forventes med oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

*Alkohol*

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

Tadalafil (20 mg) øgede ikke det gennemsnitlige blodtryksfald produceret af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev postural svimmelhed og ortostatisk hypotension observeret. Når tadalafil blev administreret med lavere doser af alkohol (0,6 g/kg), blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med samme hyppighed for alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

*Lægemidler metaboliseret af cytochrom P450*

Tadalafil forventes ikke at forårsage klinisk signifikant hæmning eller induktion af clearance af lægemidler, der metaboliseres af CYP450-isoformer. Studier har bekræftet, at tadalafil ikke hæmmer eller inducerer CYP450-isoformer, herunder CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

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

*Acetylsalicylsyre*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke den forlængede blødningstid forårsaget af acetylsalicylsyre.

*Antidiabetiske lægemidler:*

Specifikke interaktionsstudier med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

Fertilitet

Virkninger blev set hos hunde, der kan indikere nedsat frugtbarhed. To efterfølgende kliniske studier tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selvom en nedsat koncentration af spermatocytter blev set hos nogle mænd (se pkt. 5.1 og 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data om brugen af tadalafil til gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som en forsigtighedsforanstaltning, er det at foretrække at undgå brug af tadalafil under graviditet.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at tadalafil udskilles i mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for ammende barn. Tadalafil bør ikke anvendes under amning.

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

Ikke mærkning.

Tadalafil har ubetydelig indflydelse på evnen til at køre eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed i placebo- og tadalafil-armene i kliniske studier var ens, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på tadalafil, før de kører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af 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. Hovedparten af hovedpiner indberettet efter daglig dosering af tadalafil og er oplevet inden for de første 10 til 30 dage efter behandlingens start.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel viser bivirkninger observeret i spontane indberetninger og i placebokontrollerede kliniske forsøg (omfattende i alt 8022 patienter på tadalafil og 4422 patienter på placebo) ved behandling af erektil dysfunktion både efter behov og daglig dosering og daglig dosering til behandling af benign prostatahyperplasi.

Frekvens-konvention: 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 kendt** |
| *Immunsystemet* |
|   |   | Overfølsomhedsreaktioner | Angioødem2 |  |
| *Nervesystemet* |
|  | Hovedpine | Svimmelhed | Apopleksi1 (herunder blødningshændelser), Synkope, Transitorisk iskæmisk attak1, Migræne2, Kramper2, Forbigående hukommelsestab |  |
| *Øjne* |
|   |   | Sløret syn, Fornemmelser beskrevet som øjensmerte | Synsfeltdefekt, Hævelse af øjenlåg, Konjunktival hyperæmi, Non-arteritis anterior iskæmisk optisk neuropati (NAION)2, Retinal vaskulær okklusion2. | Central serøs chorioretinopati |
| *Øre og labyrint* |
|   |   | Tinnitus | Pludseligt høretab |  |
| *Hjerte1* |
|   |   | Takykardi, Palpitationer | Myokardieinfarkt, Ustabil angina pectoris2, Ventrikulær arytmi2 |  |
| *Vaskulære sygdomme* |
|   | Rødmen | Hypotension3, Hypertension |   |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
|   | Tilstoppet næse | Dyspnø, Epistaxis |   |  |
| *Gastrointestinale lidelser* |
|   | Dyspepsi,  | Abdominalsmerter, Gastroøsofageal refluks, Kvalme, Opkastning |   |  |
| *Hud og subkutane væv* |
|   |   | Udslæt | Hyperhidrose (sveden),Urticaria, Stevens-Johnson syndrom2, Eksfoliativ dermatitis2 |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
|   | Rygsmerter, Myalgi, Smerter i ekstremiteter |   |   |  |
| *Nyrer og urinveje* |
|  |  | Hæmaturi |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |
|   |   | Langvarig erektioner  | Blødning fra penis, Hæmospermi, Priapisme |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
|   |   | Brystsmerter1Træthed, Perifert ødem | Ansigtsødem2, Pludselig hjertedød1,2 |  |

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

2 Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, der ikke blev observeret i placebo-kontrollerede kliniske forsøg.

3 Mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede får antihypertensiva.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En lidt højere forekomst af abnormt EKG, primært sinus bradykardi, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med tadalafil én gang daglig sammenlignet med placebo. De fleste af disse EKG abnormaliteter var ikke associeret med bivirkninger.

Andre særlige populationer

Data fra patienter over 65 år, der er behandlet med tadalafil i kliniske forsøg, enten til behandling af erektil dysfunktion eller behandling af benign prostatahyperplasi, er begrænsede. I kliniske studier med tadalafil taget efter behov til behandling af erektil dysfunktion, blev diarré rapporteret hyppigere hos patienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg én gang daglig til behandling af benign prostatahyperplasi, blev svimmelhed og diarré rapporteret hyppigere hos 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:

LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Enkelte doser på op til 500 mg er blevet givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser på op til 100 mg er blevet givet til patienter. Bivirkningerne svarede til dem, der er set ved lavere doser.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager i ubetydelig grad til eliminationen 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 hæmmer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP) -specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5).Når seksuel stimulation forårsager lokal frigivelse af nitrogenoxid, vil hæmning af PDE5 af tadalafil producere øgede niveauer af cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved der fremkommer en erektion. Tadalafil har ingen effekt i fravær af seksuel stimulation.

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.

Farmakodynamiske virkninger

In vitro forsøg har vist, at tadalafil er en selektiv hæmmer af PDE5. PDE5 er et enzym i corpus cavernosum glat muskulatur, vaskulære og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyre, lunge, og cerebellum. Effekten af tadalafil er mere potent overfor PDE5 end andre phosphodiesteraser. Tadalafil er >10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2, og PDE4 enzymer, som findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer. Tadalafil er >10.000 gange mere potent for PDE5 end for PDE3, et enzym i hjerte og blodårer. Denne selektivitet for PDE5 over for PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym involveret i hjertets kontraktilitet. Derudover er tadalafil ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, et enzym, der findes i nethinden og er ansvarlig for fototransduktion. Tadalafil er også >10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7 gennem PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhed

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

I et studie for at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse i evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuance testen. Dette resultat stemmer overens med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. På tværs af alle kliniske studier, var rapporter vedrørende ændringer i farvesynet sjældne (<0,1 %).

Der blev udført tre studier med mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesen af tadalafil 10 mg (et 6-måneders studie) og 20 mg (et 6-måneders og et 9-måneders studie), administreret daglig. I to af disse studier blev der observeret fald i spermatocyttal og spermatocytkoncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog for usandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse virkninger var ikke associeret med ændringer i andre parametre såsom motilitet, morfologi og FSH.

*Erektil dysfunktion*

Tre kliniske studier blev udført med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at definere virkningsperioden for tadalafil taget efter behov. Tadalafil demonstrerede statistisk signifikant forbedring i erektil funktion og evnen til at have vellykket samleje op til 36 timer efter dosering, samt patientens evne til at opnå og opretholde erektion til samleje i forhold til placebo så tidligt som 16 minutter efter dosering.

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

Til evaluering af tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg én gang daglig blev der indledningsvis udført 3 kliniske studier med 853 patienter i forskellige aldre (21-82 år) og forskellig etnisk oprindelse og med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (mild, moderat, svær) og ætiologier. I de to primære effekt-studier med generelle populationer, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje per patient 57 og 67 % med tadalafil 5 mg, 50 % med tadalafil 2,5 mg, sammenlignet med 31 og 37 % med placebo. I studiet med patienter med erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % med tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre studier havde effekt af tidligere behandling med PDE5 hæmmere. I et efterfølgende studie blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5 hæmmere randomiseret til tadalafil 5 mg én gang daglig 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 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 1 år yderligere ved behandling med tadalafil 5 mg.

Pædiatrisk population

I et studie med tadalafil udført hos børn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) blev der ikke påvist nogen effekt. Det randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studie med 3 parallelle arme blev gennemført hos 331 drenge med DMD i alderen 7-14 år, som samtidig fik kortikosteroid. Studiet havde en 48-ugers dobbeltblind periode, hvor patienterne blev randomiseret til at få en daglig dosis tadalafil på 0,3 mg/kg eller 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på at forsinke nedgangen i mobilitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD), som var det primære endepunkt: Den gennemsnitlige ændring i 6MWD efter 48 uger, bestemt ved mindste kvadraters metode (LS), var 51,0 meter i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i tadalafilgruppen med 0,3 mg/kg (p = 0,307) og 59,1 meter i tadalafilgruppen med 0,6 mg/kg (p = 0,538). Ydermere blev der ikke påvist nogen effekt for de sekundære endepunkter i dette studie. De samlede resultater vedrørende sikkerhed var generelt i overenstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tadalafil og med bivirkninger, som kan forventes i en pædiatrisk DMD-population, som får kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tadalafil i alle undergrupper af den pædiatriske population med erektil dysfunktion. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tadalafil absorberes let efter oral administration og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (Cmax) opnås efter en median tid på 2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral dosering er ikke fastlagt.

Hverken hastigheden og omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så det kan tages med eller uden mad. Tidspunktet for doseringen (morgen i forhold til aften) havde ingen klinisk relevant effekt på hastigheden og omfanget af absorption.

Fordeling

Det 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 hovedsageligt af cytochrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Den overvejende cirkulerende metabolit er methylcatecholen glucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent overfor PDE5 end tadalafil. Derfor forventes den ikke at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige orale clearance for tadalafil er 2,5 l/t, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles primært som inaktive metabolitter, hovedsageligt 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 på 2,5 til 20 mg, øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasmakoncentrationer opnås inden for 5 dage efter dosering én gang daglig.

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

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 indgift af enkeltdoser tadalafil (5 til 20 mg) var eksponering for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) nyreinsufficiens og hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialyse­patienter var Cmax 41 % højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til eliminationen af tadalafil.

*Leverinsufficiens*

Eksponering af tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner, når der administreres en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen tilgængelige data om administration af daglig dosering af tadalafil til patienter med nedsat leverfunktion. Hvis tadalafil ordineres som daglig dosering, bør en omhyggelig, individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

*Patienter med diabetes*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatal og postnatal udviklingsstudie 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 var 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 også pkt. 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Hypromellosephthalat

Mannitol

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Triacetin (E1518)

**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**

Blister OPA/Alu/PVC//Alu-folie) i en æske.

Pakningsstørrelser: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 og 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm, Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 57454

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. marts 2025