

 21. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 29650

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tadalafil "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg tadalafil.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 52,5 mg lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 Lysegule, ovale, filmovertrukne tabletter præget med ‘5’ på den ene side og ‘TL’ på den anden side. Størrelsen er 8,1 mm x 4,6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

 Ved behandling af erektil dysfunktion er seksuel stimulation nødvendig for, at tadalafil kan virke.

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

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

**4.2 Dosering og administration**

 *Dosering*

 Andre godkendte tadalafilpræparater skal anvendes, hvis der er ordineret en dosis med 2,5 mg.

 *Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

 Den anbefalede dosis af Tadalafil "Orion" er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig virkning, kan 20 mg forsøges. Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

 Den maksimale doseringshyppighed er én gang dagligt.

 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 "Orion" (mindst 2 gange ugentligt), kan én daglig dosering med de laveste Tadalafil "Orion"-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.

 *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 påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Ved behandling efter behov er den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion 10 mg.

Dosering af tadalafil 2,5 eller 5 mg én gang dagligt til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

 *Mænd med nedsat leverfunktion*

 Når tadalafil 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). Ved ordination af tadalafil 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.

 Dosering af tadalafil én gang dagligt er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion ved behandling af hverken erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi. Derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering ved ordination af tadalafil én gang dagligt (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 relevante indikationer for Tadalafil "Orion" i den pædiatriske population.

 Administration

 Tadalafil "Orion" er 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.

 Det er i kliniske studier vist, at tadalafil forstærker den hypotensive virkning af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede virkning af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen.

 Derfor er administration af Tadalafil "Orion" kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

 Tadalafil "Orion" må ikke anvendes hos 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 studier, 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 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
* Patienter med en apopleksi inden for de seneste 6 måneder

 Tadalafil "Orion" er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticus neuropati (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 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 "Orion"

 Der bør optages en anamnese og foretages en fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi 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 virkning 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 "Orion" er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

 Kardiovaskulært

 Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, apopleksi, forbigående iskæmiske anfald, brystsmerter, hjertebanken og takykardi, er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske studier. De fleste af de patienter, for hvem 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 "Orion", til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

 Hos patienter, der er i samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Passende kliniske overvejelser bør gøres vedrørende en mulig dosisjustering af den antihypertensive behandling ved opstart af daglig behandling med tadalafil.

 Hos patienter, som er i behandling med alfa1-blokkere, kan samtidig administration af Tadalafil "Orion" give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

 Syn

 Der er rapporteret synsdefekter inklusive central serøs chorioretinopati (CSCR) og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af Tadalafil "Orion" og andre PDE5-hæmmere. De fleste tilfælde af CSCR 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 "Orion" 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 forhøjet tadalafileksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse frarådes dosering af Tadalafil "Orion" én gang dagligt til patienter med svær nyreinsufficiens.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosisadministration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Dosering én gang dagligt til behandling af 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 i 4 timer eller mere, bør opfordres til straks at søge læge. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

 Tadalafil "Orion" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation 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-hæmmere

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

Tadalafil "Orion" og andre behandlinger for erektil dysfunktion

 Sikkerheden og virkningen af kombinationer af Tadalafil "Orion" og andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Patienterne skal informeres om ikke at tage Tadalafil "Orion" i den slags kombinationer.

Hjælpestoffer

 *Lactose*

 Tadalafil "Orion" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, 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**

 Interaktionsstudierne 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 lægemidlers virkning på tadalafil

 *CYP450-hæmmere*

 Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv hæmmer af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), medførte en to gange så stor eksponering (AUC) for tadalafil (10 mg dosis) og en stigning i Cmax på 15 % i forhold til AUC- og Cmax-værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) medførte en fire gange så stor eksponering (AUC) for tadalafil (20 mg dosis) og en stigning i Cmax på 22 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, medførte en to gange så stor eksponering (AUC) for tadalafil (20 mg dosis) uden nogen ændring i Cmax. Selv om specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugtjuice, 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.

 *Transportproteiner*

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

 *CYP450-induktorer*

 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 virkningen af tadalafil; dog vides det ikke, i hvor høj grad virkningen nedsættes. Andre CYP3A4-induktorer, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

 *Nitrater*

 Det er i kliniske studier vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive virkning af nitrater. Derfor er administration af Tadalafil "Orion" kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk studie, 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 tadalafildosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af tadalafil (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 "Orion", før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

 *Antihypertensiva (herunder calciumantagonister)*

 Samtidig administration af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkeltdosis) øger signifikant den blodtrykssænkende virkning af denne alfa-blokker. Virkningen varer mindst 12 timer og kan give symptomer, herunder synkope. Denne kombination kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

 I interaktionsstudier udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev denne virkning ikke set med alfuzosin eller tamsulosin. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandling bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

 Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive virkning af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiaziddiuretika (bendrofluazid) og angiotensin II-blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumantagonister, 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 antihypertensiva, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det, der sås hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik antihypertensiva, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiva, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfablokkere, se ovenfor) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3-studier viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiva. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis 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, inklusive tadalafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

 *5-alfa-reduktase-hæmmere*

 I et klinisk studie, der sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidig med finasterid 5 mg *versus* placebo plus finasterid 5 mg til lindring af symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH), blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil administreres samtidig med 5-alfa-reduktase-hæmmere, da der ikke er udført et formelt lægemiddelinteraktionsstudie til evaluering af virkningen af tadalafil plus 5-alfa-reduktase-hæmmere.

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

 Ved administration af tadalafil 10 mg sammen med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase-hæmmer) i et klinisk farmakologisk studie var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske virkning var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvensen. Selv om denne virkning er lille og ikke var af klinisk signifikans i dette studie, bør den tages i betragtning, hvis disse lægemidler administreres samtidigt.

 *Ethinylestradiol og terbutalin*

 Det er vist, at tadalafil kan øge den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol. En lignende øgning kan forventes ved oral administration af terbutalin, selv om den kliniske konsekvens heraf er usikker.

 *Alkohol*

 Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlig maksimumkoncentration 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 tadalafilkoncentrationen 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 der ikke observeret hypotension, og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Virkningen af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

 *CYP450-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 virkning på eksponeringen (AUC) for 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 forlængelsen af blødningstiden forårsaget af acetylsalicylsyre.

 *Antidiabetika*

 Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med antidiabetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

 Graviditet

 Der foreligger begrænsede data for brugen af tadalafil hos gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Som forholdsregel bør man undgå brug af Tadalafil "Orion" under graviditet.

 Amning

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

Fertilitet

 Hos hunde er der set virkninger, som kan tyde på nedsat fertilitet. To efterfølgende kliniske studier tyder på, at denne virkning ikke er sandsynlig hos mennesker, selv om en nedsat koncentration af spermatocytter blev set hos nogle mænd (se pkt. 5.1 og 5.3).

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

 Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

 De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som tog Tadalafil "Orion" til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi, rygsmerter og myalgi, hvor hyppigheden steg ved øget dosis af Tadalafil "Orion". De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt lette eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for Tadalafil "Orion" ved dosering én gang dagligt, 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) ved behandling af erektil dysfunktion (dosering ved behov eller én gang dagligt) og benign prostatahyperplasi (dosering én gang dagligt).

Hyppighedskonvention: 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* |  |
|  |  | Overfølsomheds-reaktioner | Angioødem2 |  |
| *Nervesystemet* |  |
|  | Hovedpine | Svimmelhed | Apopleksi1 (inklusive hjerneblødning), synkope, transitorisk cerebral iskæmi1, migræne2, kramper2, forbigående hukommelsestab |  |
| *Øjne* |  |
|  |  | Sløret syn, fornemmelse beskrevet som øjensmerte | Synsfeltsdefekt, hævede øjenlåg, konjunktival hyperæmi, non-arteritis anterior iskæmisk opticus neuropati (NAION)2, vaskulær okklusion i retina2 | Central serøschorioretinopati |
| *Øre og labyrint* |  |
|  |  | Tinnitus | Pludseligt høretab |  |
| *Hjerte1* |  |
|  |  | Takykardi, palpitationer | Myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris3, ventrikulær arytmi3 |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
|  | Rødme | Hypotension3, hypertension |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
|  | Tilstoppet næse | Dyspnø, epistaxis |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
|  | Dyspepsi | Abdominalsmerter, opkastning, kvalme, gastroøsofageal reflukssygdom |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |
|  |  | Udslæt | Urticaria, Stevens- Johnsons syndrom2, eksfoliativ dermatitis2, hyperhidrose |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |
|  | Rygsmerter, myalgi, ekstremitets-smerter |  |  |  |
| *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 | Ansigtsødem2, pludselig hjertedød1,2 |  |

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

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, ikke set i placebo-kontrollerede kliniske studier.

1. Mere almindeligt 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 en gang dagligt i forhold til 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, til behandling af erektil dysfunktion blev diarré indberettet hyppigere 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 indberettet hyppigere 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

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: Urologica. Midler anvendt ved erektionsforstyrrelser, ATC-kode: G 04 BE 08.

 Virkningsmekanisme

 Tadalafil er en selektiv, reversibel hæmmer 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 virkning uden 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.

Farmakodynamisk virkning

 *In vitro-*studier har vist, at tadalafil er en selektiv hæmmer 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 har en mere potent virkning på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent over for PDE5 end over 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 over for PDE5 end over 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 over for PDE5 end over for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent over for PDE5 end over for PDE7-PDE10.

 Klinisk virkning og sikkerhed

 Ved administration 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 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-nuancertesten. 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 virkning 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 tadalafilbehandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre såsom motilitet, morfologi og FSH.

 *Erektil dysfunktion*

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

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

 Tadalafil blev initialt undersøgt i doser på 2,5, 5 og 10 mg én gang dagligt i 3 kliniske studier med 853 patienter af forskellig alder (21-82 år) og forskellig etnisk oprindelse og med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (let, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære undersøgelser af virkning hos den generelle population var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje pr. patient 57 % og 67 % med tadalafil 5 mg og 50 % med tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 % og 37 % med placebo. I studiet med patienter, der havde 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 virkning af tidligere p.n.-behandling med PDE5-hæmmere. I et efterfølgende studie blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5-hæmmere, randomiseret til tadalafil 5 mg en gang dagligt *versus* placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje var 68 % for tadalafilpatienter 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 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 "Orion" 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 hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma- koncentration (Cmax) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

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

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 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 administration 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/ikke-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 inden for 5 dage med dosering én gang dagligt.

Farmakokinetikken 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 administration, hvilket resulterede i en 25 % højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og giver ikke anledning til en justering af dosis.

*Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologistudier med en enkelt administration af tadalafil (5 til 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med let (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) nedsat nyrefunktion samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialysepatienter var Cmax 41 % højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til eliminationen af tadalafil.

*Leverinsufficiens*

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion (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 vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C).

Der er ingen data om administration af én daglig gang dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis tadalafil ordineres én gang dagligt, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages 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 giver ikke anledning til 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 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 dagligt 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 epitel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Copovidon

Macrogolglycerolhydroxystearat

Lactosemonohydrat

Kolloid, vandfri silica

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

 Triacetin

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Tadalafil "Orion" filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger af gennemsigtig PVC/PVdC-aluminiumsfolie og i pakninger med HDPE-beholdere.

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

HDPE-beholdere:

100 og 250 filmovertrukne 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**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 55491

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. april 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 21. oktober 2024