

 26. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tadalafil "Sandoz", filmovertrukne tabletter (2care4)**

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

 30004

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tadalafil "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 41,9 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tadalafil "Sandoz" 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg filmovertrukne tabletter:

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd. Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

Tadalafil "Sandoz" 5 mg filmovertrukne tabletter:

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

Tadalafil "Sandoz" 20 mg filmovertrukne tabletter:

Voksne

Behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO’s funktionsklasse II og III, til forbedring af det fysiske funktionsniveau (se pkt. 5.1). Virkningen er set ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH i forbindelse med vaskulær bindevævssygdom.

Pædiatrisk population

Behandling af børm i alderen 2 år eller derover med pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO’s funktionsklasse II og III.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

Den anbefalede dosis af Tadalafil "Sandoz" 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 effekt, kan 20 mg forsøges.

Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

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

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

Den anbefalede dosis 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, 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.

*Pulmonal arteriel hypertension*

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

*Voksne*

Den anbefalede dosis er 40 mg (2 x 20 mg) en gang daglig taget enten med eller uden mad.

*Pædiatrisk population (2 år til 17 år)*

De anbefalede doser én gang daglig som er baseret på alder og vægtkategorier er vist nedenfor.

|  |  |
| --- | --- |
| **Alder og/eller vægt af den pædiatriske patient**  | **Anbefalede daglige dosis og doseringsregime**  |
| Alder ≥ 2 år Kropsvægt ≥ 40 kg Kropsvægt < 40 kg  | 40 mg (to 20 mg tabletter) én gang daglig 20 mg (én 20 mg tablet eller 10 mL oral suspension (OS), 2 mg/mL tadalafil\*) én gang daglig  |
| \*Tilgængeligheden af andre egnede lægemiddelformer, så som oral suspension, bør undersøges til administration til børn, som kræver behandling med 20 mg og ikke er i stand til at sluge tabletter. |

For patienter < 2 år er der ingen farmakokinetiske eller effektdata tilgængelige fra kliniske studier. Den mest passende dosis af tadalafil til børn i alderen 6 måneder til < 2 år er ikke fastlagt. Derfor anbefales tadalafil ikke i denne aldersgruppe.

*Forsinket dose, glemt dose eller opkastning*

Hvis der er en forsinkelse i administrationen af tadalafil, men alligevel inden for samme dag, bør dosis tages uden ændringer i de efterfølgende dosisskemaer. Patienter bør ikke tage en ekstra dosis, hvis en dosis glemmes.

Patienter bør ikke tage en ekstra dosis ved opkastning.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendigt.

*Nedsat nyrefunktion*

* Voksne mænd med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasia: 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. Den én gang daglige dosering af 2,5 eller 5 mg tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).
* Pulmonal arteriel hypertension:

*Voksne og pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindst 40 kg)*

Den anbefalede initiale dosis er 20 mg en gang daglig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosis kan øges med 40 mg en gang daglig, baseret på den individuelle effekt og tolerance. Tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer under 40 kg)*

Den anbefalede initiale dosis er 10 mg en gang daglig hos patienter < 40 kg og med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosis kan øges med 20 mg en gang daglig, baseret på den individuelle effekt og tolerance. Tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

* Voksne mænd med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasia: Den anbefalede dosis af Tadalafil "Sandoz" er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af Tadalafil "Sandoz" hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af Tadalafil "Sandoz", 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. Den én gang daglige dosering, både til behandling af erektil dysfunktion og benign prostatahyperplasia, er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. (se pkt. 4.4 og 5.2).
* Pulmonal arteriel hypertension:

*Voksne og pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindst 40 kg)*

På grund af begrænset klinisk erfaring hos patienter med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B) kan en startdosis på 20 mg en gang daglig overvejes.

*Pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer under 40 kg)*

Hos patienter < 40 kg og med let til moderat nedsat leverfunktion kan en startdosis på 10 mg én gang dagligt overvejes.

Hvis tadalafil ordineres til patienter i alle aldre, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk- vurdering. Brug af tadalafil anbefales ikke hos patienter med svær levercirrose (Child-Pugh klasse C), da der ikke foreligger studier hos denne gruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Diabetes*

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

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant brug af tadalafil i den pædiatriske population i forhold til behandling af erektil dysfunktion.

Dosering og effektivitet af tadalafil er ikke blevet etableret for børn i alderen < 2 år med henblik på behandling af pulmonal arteriel hypertension. Nuværende, tilgængelige data er beskrevet i sektionerne 4.8 og 5.1.

Administration

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 studier vist, 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.

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

Tadalafil 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 indenfor de seneste 90 dage
* patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
* patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor 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 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 fosfodiesterase type 5 (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 af voksne mænd med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasia med tadalafil

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

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

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

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).

Kardiovaskulære sygdomme

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv 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, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Følgende patientgrupper med hjerte-karsygdomme blev ikke inkluderet i PAH kliniske studier:

* patienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklapsygdom
* patienter med perikardial konstriktion
* patienter med restriktiv eller dilateret kardiomyopati
* patienter med betydelig venstre ventrikel dysfunktion
* patienter med livstruende arytmier
* patienter med symptomatisk koronararteriesygdom
* patienter med ukontrolleret hypertension.

Brug af tadalafil anbefales ikke til disse patienter, da der ikke er kliniske data vedrørende sikkerheden.

Pulmonære vasodilatatorer kan forværre den kardiovaskulære status signifikant hos patienter med pulmonal veneokklusiv sygdom (PVOD). Behandling med tadalafil anbefales ikke til disse patienter, da der ikke foreligger kliniske data, hvor tadalafil har været givet til patienter med veneokklusiv sygdom. PVOD bør overvejes, hvis der ses tegn på pulmonalt ødem ved behandling med tadalafil.

Tadalafil har systemiske vasodilatatoriske egenskaber, der kan resultere i forbigående blodtryksfald. Lægerne bør nøje overveje, om de af deres patienter, der lider af visse underliggende sygdomme, såsom svær obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel, væskemangel, hypotension, herunder autonom hypotension, kan påvirkes ugunstigt af en sådan vasodilatatorisk effekt.

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 indgift af Tadalafil "Sandoz" give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes 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 patienterne informeres om, at de skal stoppe med at tage tadalafil og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår en synsdefekt, forringelse af synsskarphed og/eller forvrængning af synet (se pkt 4.3). Anvendelse til patienter med kendte medfødte degenerative retinasygdomme, inklusive retinitis pigmentosa, anbefales ikke, da disse patienter ikke var inkluderet i de kliniske studier.

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, høretab i anamnesen og tilhørende bindevævssygdomme), skal patienten, i tilfælde af pludseligt opstået høretab, informeres om straks at søge lægehjælp.

Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af forhøjet tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang daglig dosering af Tadalafil "Sandoz" ikke til patienter med svær nyreinsufficiens.

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

En gang daglig administration er ikke blevet evalueret hos patienter med svær levercirrose (Child-Pugh klasse C) og derfor er daglig dosering med tadalafil ikke anbefalet.

Priapisme og anatomisk deformation af penis

Priapisme er rapporteret hos mænd, der blev behandlet med PDE5-hæmmere. Patienterne skal instrueres i at søge læge straks, hvis de oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Tadalafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) og hos patienter, som kan være disponerede for priapisme (såsom patienter med seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Brug af CYP3A4-induktorer eller -hæmmere

Tadalafil anbefales ikke til patienter, der kronisk tager potente CYP3A4-inducerende lægemidler, såsom rifampicin (se pkt. 4.5).

Tadalafil anbefales ikke til patienter, der samtidig tager potente CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol eller ritonavir (se pkt. 4.5).

Behandling for erektil dysfuntion

Sikkerheden og virkningen af kombinationer af tadalafil og andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Patienterne skal informeres om ikke at tage tadalafil sammen med disse præparater.

Prostacyclin og dets analoger

Virkning og sikkerhed af tadalafil givet sammen med prostacyclin eller dets analoger er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Derfor bør der udvises forsigtighed ved kombination af disse.

Bosentan

Virkningen af tadalafil hos patinter, der allerede får bosentanbehandling, er ikke vist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Tadalafil ”Sandoz” indeholder lactose og natrium

Tadalafil "Sandoz" indeholder lactosemonohydrat. Tadalafil "Sandoz" bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

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

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

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

*Cytochrom P450-hæmmere*

*Azolantimykotika (f.eks. ketoconazol)*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg daglig), øgede tadalafil (10 mg dosis) 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%.

*Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)*

Ritonavir, en proteasehæmmer, (200 mg to gange daglig), som er en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øger tadalafil (20 mg) enkeltdosiseksponering (AUC) 2 gange uden ændringer i Cmax. Ritonavir (500 mg eller 600 mg to gange daglig) øger tadalafil (20 mg) enkelt–dosis-eksponering (AUC) med 32 % og nedsætter Cmax med 30 %.

Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

*Transportproteiner*

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

*Cytochrom P450-induktorer*

*Antibiotika-præparater (f.eks. rifampicin)*

Rifampicin (600 mg daglig), en CYP3A4-induktor, reducerer tadalafil AUC med 88 % og Cmax med 46 %, relativt til AUC og Cmax for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

*Endotelin 1- receptorantagonister (f.eks. bosentan)*

Flere gange samtidig indgift af bosentan (125 mg to gange daglig), substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og sandsynligvis CYP2C19, og tadalafil (40 mg en gang daglig) reducerede den systemiske eksponering af tadalafil med 42 % og Cmax med 27 %. Virkningen af tadalafil hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirker ikke bosentans eller dets metabolitters eksponering (AUC og Cmax). Sikkerhed og virkning af kombination af tadalafil og andre endotelin 1-receptorantagonister er ikke undersøgt.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

*Nitrater*

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

*Antihypertensiva (herunder calciumantagonister)*

Samtidig indgift af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkeltdosis) øger signifikant den blodtrykssænkende virkning af denne alfa-blokker. Effekten 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 dosis og gradvist justeres.

Tadalafils (10 mg og 20 mg) potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt (enten som monoterapi eller som del af kombinations­terapi), heriblandt calciumantagonister (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, calciumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende lægemidler, 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 (f.eks. doxazosin) -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 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 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 effekt 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 administeres 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)*

Når taladafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodie­sterase­inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse, var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvensen. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, 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 p-pille. Ved stady-state øger tadalafil (40 mg en gang daglig) ethinylestradioleksponeringen (AUC) med 26 % og Cmax med 70 % relativt til oral kontraception givet sammen med placebo. Der sås ingen statistisk signifikant virkning af tadalafil på levonorgestrel, hvilket antyder, at virkningen af ethinylestradiol skyldes hæmning af sulfoneringen af tadalafil i tarmen. Den kliniske relevans af denne observation er uvis.

En tilsvarende øgning af AUC og Cmax, som sås med ethinylestradiol, må forventes ved oral behandling med terbutalin, sandsynligvis på grund af hæmning af tarmsulfoneringen af tadalafil. Den kliniske relevans af denne observation er uvis.

*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).

*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 effekt på eksponeringen (AUC) for S- warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

*Acetylsalisylsyre*

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

*P-glykoprotein substancer (f.eks. digoxin)*

Tadalafil (40 mg en gang daglig) havde ingen klinisk signifikat virkning på digoxins farmakokinetik.

*Antidiabetika*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet fortaget hos voksne.

Baseret på PK-populationsanalyse svarer estimaterne af tilsyneladende clearance (CL/F) og effekten af bosentan på CL/F hos pædiatriske patienter som hos voksne patienter med PAH. Ingen dosisjustering anses for nødvendig for tadalafil ved brug af bosentan.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger begrænsede data for brugen af tadalafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Undgåelse af brug af Tadalafil "Sandoz" under graviditet er at forteække som en forholdsregel.

Amning

Forhåndenværende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af tadalafil i mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Tadalafil "Sandoz" 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, selvom 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 "Sandoz" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene i de kliniske studier, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Tadalafil "Sandoz", før de fører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

***Tadalafil mod erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasia***

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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* |
|  |  | Overfølsomhed | 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 optikusneuropati (NAION)2, vaskulær okklusion i retina2 | Central serøs chorioretinopati |
| *Øre og labyrint* |
|  |  | Tinnitus | Pludseligt høretab |  |
| *Hjerte* |
|  |  | Takykardi, palpitationer | Myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris2, ventrikulær arytmi2 |  |
| *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, let, 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).

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

(3) 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 sinusbradykardi, hos patienter behandlet med tadalafil en gang daglig end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme ekg’er var ikke associeret med bivirkninger.

Andre specielle 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 en gang daglig for behandling af benign prostatahyperplasi blev svimmelhed og diarré hyppigere indberettet for patienter over 75 år.

***Tadalafil mod Pulmonal arteriel hypertension***

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

I det pivotale placebo-kontrollerede studie med tadalafil til behandling af PAH blev i alt 323 patienter behandlet med tadalafil i daglige doser fra 2,5 mg til 40 mg, og 82 patienter blev behandlet med placebo. Behandlingsvarigheden var 16 uger. Den samlede hyppighed for ophør med behandling på grund af bivirkninger var lav (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 personer, som fuldførte det pivotale studie, indgik i et langtids-forlængelses-studie. Doserne, der indgik, var mellem 20 mg og 40 mg en gang daglig.

Resumé af bivirkninger i tabelform

I tabellen nedenfor er angivet de bivirkninger, der er rapporteret i det placebo-kontrollerede kliniske studie med PAH-patienter, der blev behandlet med tadalafil. I tabellen er også inkluderet nogle bivirkninger, som er set i kliniske studier og/eller post marketing med tadalafil til behandling af mænd med erektil dysfunktion. Disse bivirkninger er enten angivet med frekvensen "ikke kendt", da frekvensen hos PAH-patienter ikke kan estimeres ud fra de forhåndenværende data, eller angivet med en frekvens baseret på data fra det pivotale kliniske placebo-kontrollerede studie med tadalafil.

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 kendt1** |
| *Immunsystemet* |
|  | Overfølsomheds- reaktioner5 |  |  | Angioødem |
| *Nervesystemet* |
| Hovedpine6 | Synkope, migræne5 | Kramper5, forbigående hukommelsestab5 |  | Apopleksi2 (inklusive hjerneblødning) |
| *Øjne* |
|  | Sløret syn |  |  | Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), vaskulær okklusion i retina, synsfeltsdefekt, central serøs chorioretinopati |
| *Øre og labyrint* |
|  |  | Tinnitus |  | Pludseligt høretab |
| *Hjerte* |
|  | Palpitationer2,5 | Pludselig hjertedød2,5, takykardi2,5 |  | Ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, myokardie-infarkt2 |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Rødme | Hypotension | Hypertension |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Nasofaryngitis (inklusive tilstopning af næsen, tilstopning af sinus og rhinitis) | Epistaxis |  |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Kvalme, dyspepsi (inklusive mavesmerter/ubehag3) | Opkastninger, gastroøsofageal reflukssygdom |  |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |
|  | Udslæt | Urticaria5, hyperhidrose (svedsekretion)5 |  | Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitis |
| *Knogler, let, muskler og bindevæv* |
| Myalgi, rygsmerter, ekstremitets-smerter (inklusive ubehag i benene) |  |  |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |
|  |  | Hæmaturi |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |
|  | Øget uterin blødning4 | Priapisme5, blødning fra penis, hæmospermi |  | Forlænget erektion |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
|  | Ansigtsødem, brystsmerter2 |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

(1) Hændelser, der ikke blev rapporteret i de kliniske registreringsstudier, og som ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data. Bivirkningerne i tabellen er data fra postmarketing eller kliniske studier, hvor tadalafil blev brugt til behandling af erektil dysfunktion.

(2) De fleste patienter, som disse hændelser blev rapporteret hos, havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer.

(3) Aktuelle MedDRA-termer inkluderer abdominalt ubehag, abdominale smerter, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter og maveubehag.

(4) Kliniske ikke-MedDRA-termer inkluderer unormale/voldsomme tilstande relateret til menstruationsblødninger, såsom menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal hæmoragi.

(5) Bivirkningerne i tabellen er data fra postmarketing eller kliniske studier, hvor tadalafil blev brugt til behandling af erektil dysfunktion, og i tillæg hertil er frekvensestimatet baseret på kun 1 eller 2 patienters oplevelse af disse bivirkninger i det pivotale placebo-kontrollerede studie med tadalafil.

(6) Hovedpine var den mest almindelige rapporterede bivirkning. Hovedpine kan forekomme i begyndelsen af behandlingen og aftager med tiden, selvom behandlingen fortsættes.

Pædiatrisk population

I alt blev 51 pædiatriske patienter i alderen fra 2,5 til 17 år med PAH behandlet med tadalafil i kliniske studier (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). I alt blev 391 pædiatriske patienter med PAH, fra fødsel til < 18 år, behandlet med tadalafil i et post-markedsføring observationsstudie (H6D-JE-TD01). Efter administration af tadalafil svarede hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn og unge til dem, der ses for voksne. På grund af forskelle i studiedesign, stikprøvestørrelse, køn, aldersinterval og doser, er sikkerhedsresultater fra disse studier beskrevet separat nedenfor.

*Placebo kontrolleret klinisk studie for pædiatriske patienter (H6D-MC-LVHV)*

I et randomiseret, placebokontrolleret studie med 35 patienter i alderen 6,2 til 17,9 år (medianalder på 14,2 år) med PAH, blev i alt 17 patienter behandlet en gang dagligt med tadalafil 20 mg (mellemvægtskohorte, ≥ 25 kg til < 40 kg) eller 40 mg (tungvægtskohorte, ≥ 40 kg), og 18 patienter blev behandlet med placebo i 24 uger. De mest almindelige bivirkninger, der opstod hos ≥ 2 patienter behandlet med tadalafil, var hovedpine (29,4 %), øvre luftvejsinfektion og influenza (17,6 % hver) og artralgi og epistaxis (11,8 % hver). Ingen dødsfald eller *SAE’er* blev rapporteret. Af de 35 pædiatriske patienter, der indgik i det kortsigtede placebokontrollerede studie, gik 32 ind i den 24 måneder lange, *open-label* forlængelse, og 26 patienter fuldførte opfølgningen. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssignaler.

*Ukontrolleret farmakokinetisk undersøgelse hos pædiatriske patienter (H6D MC LVIG)*

I et pædiatrisk studie med flere stigende doser fik 19 patienter med en medianalder på 10,9 år [interval 2,5 - 17 år] tadalafil en gang dagligt i en *open-label* behandlingsvarighed på 10 uger (periode 1) og i op til yderligere 24 måneder i en forlængelse (periode 2). *SAE’er* blev rapporteret hos 8 patienter (42,1 %). Disse var pulmonal hypertension (21,0 %), viral infektion (10,5 %) og hjertesvigt, gastritis, pyreksi, type 1 diabetes mellitus, feberkramper, præsynkope, krampeanfald og ovariecyste (5,3 %). Ingen patient blev seponeret på grund af AE'er. TEAE'er blev rapporteret hos 18 patienter (94,7 %), og de hyppigste *TEAE'er* (forekom hos ≥ 5 patienter) var hovedpine, pyreksi, viral øvre luftvejsinfektion og opkastning. To dødsfald blev rapporteret.

*Post-markedsføringsundersøgelse i pædiatriske patienter (H6D-JE-TD01)*

Sikkerhedsdata blev indsamlet under et observationsstudie udført efter markedsføring i Japan, der omfattede 391 pædiatriske PAH-patienter (2 års maksimal observationsperiode). Gennemsnitsalderen for patienterne i undersøgelsen var 5,7 ± 5,3 år, inklusiv 79 patienter i alderen < 1 år, 41 i alderen 1 til < 2 år, 122 i alderen 2 til 6 år, 110 i alderen 7 til 14 år og 39 i alderen 15 til 17 år. Bivirkninger blev rapporteret hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen af bivirkninger (≥ 5 patienter) var pulmonal hypertension (3,6 %); hovedpine (2,8 %); hjertesvigt og nedsat trombocyttal (2,0 % hver); epistaxis og øvre luftvejsinfektion (1,8 % hver); bronkitis, diarré og unormal leverfunktion (1,5 % hver); og gastroenteritis, proteintabende gastroenteropati og øget aspartataminotransferase (1,3 % hver). Incidensen af *SAE'er* var 12,0 % (≥ 3 patienter), inklusiv pulmonal hypertension (3,6 %), hjertesvigt (1,5 %) og lungebetændelse (0,8 %). Seksten dødsfald (4,1 %) blev rapporteret; ingen var relateret til tadalafil.

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: G 04 BE 08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv, reversibel hæmmer af phosphodiesterase type 5 (PDE5), som er det specifik enzym, der er ansvarlig for nedbrydningen af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP).

*Erektil dysfunktion og benign prostatahyperplasia*

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.

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.

*Pulmonær arteriel hypertension*

Pulmonal arteriel hypertension er forbundet med nedsat frigørelse af nitrogenoxid fra det vaskulære endotel, og en deraf følgende reduktion af cGMP- koncentrationen i den glatte muskulatur i pulmonale blodkar. PDE5 er den dominerende phosphodiesterase i pulmonale blodkar. Tadalafils hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP og resulterer i afslapning af de glatte muskelceller i blodkarrene i lungerne og dilatation af den pulmonale karseng.

Farmakodynamisk virkning

*In vitro*-undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar. Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7- PDE10.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Erektil dysfunktion*

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

For vedvarende doser af tadalafil mellem 2 og 100 mg er der blevet evalueret 16 kliniske studier med 3.250 involverede patienter med varierende grad (mild, moderat, alvorlig) af erektil dysfunktion, ætiologi, alder (21-86 år) og etnicitet. De fleste patienter rapporterede erektil dysfunktion med en varighed på et år. I de primære undersøgelser af effekt hos den generelle population, 81 % af patienterne rapporterede at tadalafil havde forbedret deres erektion, sammenlignet med 35 % ved brug af placebo. Desuden blev der rapporteret forbedring, ved alle kategorier af grader af erektil dysfunktion, ved indtagelse af tadalafil (86 %, 83 %, og 72 % for mild, moderat, og alvorlig, sammenlignet med 45 %, 42 %, og 19 % med placebo). I de primære undersøgelser af effekt var andelen af vellykkede forsøg på samleje per patient behandlet med tadalafil 75 % sammenlignet med 32 % ved brug af placebo.

Tadalafil blev initialt undersøgt i doser på 2,5, 5 og 10 mg én gang daglig i 3 kliniske studier med 853 patienter af forskellig alder (21-82 år) og forskellig etnisk oprindelse og med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (mild, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære undersøgelser af effekt hos den generelle population var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje per patient 57% og 67 % på tadalafil 5 mg og 50 % på 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 % på tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre studier havde effekt af tidligere p.n.-behandling med PDE5-inhibitorer. I et efterfølgende studie blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5-inhibitorer, randomiseret til tadalafil 5 mg en 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 CIALIS 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

*Pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne*

Et randomiseret dobbeltblindt placebokontrolleret studie blev udført på 405 patienter med pulmonal arteriel hypertension. Tilladt tillægsbehandling inkluderede bosentan (stabil vedligeholdelsesdosis på op til 125 mg to gange daglig) og kontinuerlig antikoagulans­behandling, digoxin, diuretika og oxygen. I studiet fik mere end halvdelen (53,3 %) af patienterne samtidig bosentanbehandling.

Patienterne blev randomiseret til en af fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterne, der indgik, var mindst 12 år og havde en PAH-diagnose, som var enten idiopatisk, relateret til kollagensygdom, relateret til brug af anoreksika, relateret til human immundefekt virus (HIV) infektion, associeret med atrieseptumdefekt eller associeret med kirurgisk behandling af medfødt systemisk til pulmonal shunt af mindst et års varighed (for eksempel ventrikulær septumdefekt, ductus arteriosus persistens). Gennemsnitsalderen af alle patienterne var 54 år (interval 14 til 90 år) og hovedparten var af kaukasisk oprindelse (80,5 %) og kvinder (78,3 %).

Ætiologien af pulmonal arteriel hypertension var overvejende idiopatisk PAH (61,0 %) og relateret til vaskulær bindevævssygdom (23,5 %). De fleste af patienterne var klassificeret til World Health Organization (WHO) funktionsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Den gennemsnitlige 6 minutters gangdistance (6MWD) var ved baseline 343,6 meter.

Det primære endepunkt var ændring i 6 minutters gangdistancen (6MWD) fra baseline ved uge 16. Kun tadalafil 40 mg opnåede det signifikansniveau, der var defineret i protokollen, med en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 26 meter (p=0,0004; 95 % CI: 9,5-44,0; Præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 33 meter, 95 % CI: 15,2-50,3). Gangdistanceforbedringen var tydelig efter 8 ugers behandling. Der sås signifikant bedring (p<0,01) i 6MWD i 12. uge hvor patienterne blev bedt om at udsætte indtagelsen af studiemedicinen for at afspejle det aktive indholdsstofs dalkoncentration (trough koncentration). Resultaterne var generelt ens i subgrupper efter alder, køn, PAH- ætiologi og baseline WHO funktionsklasse og 6MWD. Den placebokorrigerede gennemsnitlige stigning i 6MWD var 17 meter (p=0,09; 95 % CI: -7,1-43,0; præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnitlig 23 meter, 95 % CI; -2,4-47,8) hos de patienter, der fik tadalafil 40 mg i tillæg til deres samtidige medicin bosentan (n=39), og var 39 meter (p<0,01, 95 % CI: 13,0-66,0; præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 44 meter, 95 % CI: 19,7-69,0) hos de patienter, som kun fik tadalafil 40 mg (n=37).

Antallet af patienter med forbedring i WHO-funktionsklasse efter uge 16 var ens i gruppen, der fik tadalafil 40 mg, og placebogruppen (23 % versus 21 %). Hyppigheden af klinisk forværring i uge 16 var lavere hos patienter, der blev behandlet med tadalafil 40 mg (5 %; 4 af 79 patienter), end for placebogruppen (16 %; 13 ud af 82 patienter). Ændringer i Borg dyspnø-score var lille og ikke- signifikant for både placebo og tadalafil 40 mg.

Ydermere blev der i forhold til placebo fundet forbedringer med tadalafil 40 mg i SF-36-domænerne vedrørende fysisk funktion, fysisk rolle, legemssmerter, generel sundhed, vitalitet og social funktion. Der blev ikke set forbedringer i SF-36-domænerne emotionel rolle og mental velbefindende. Forbedringer i forhold til placebo blev set med tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) US og UK indeksscore omfattende mobilitet, self-care, almindelige aktiviteter, smerte/ubehag, angst/depressionstegn og på den visuelle analogskala (VAS).

Kardiopulmonal hæmodynamik blev udført hos 93 patienter. Tadalafil 40 mg forøgede det kardielle output (0,6 l/min) og reducerede det pulmonale arterietryk (-4,3 mmHg) og den pulmonale vaskulære modstand (-209dyn.s/cm5) sammenlignet med baseline (p<0,05). Derimod viste post hoc-analyser, at ændringerne fra baseline i de kardiopulmonale hæmodynamiske parametre for 40 mg tadalafil-behandlingsgruppen ikke var signifikant forskellig sammenlignet med placebogruppen.

*Langtidsbehandling*

357 personer fra det placebokontrollerede studie indgik i et langtids-forlængelsesstudie. Af disse havde 311 patienter været behandlet med tadalafil i mindst 6 måneder og 293 i et år (gennemsnitlig behandlingstid 365 dage; interval 2 dage til 415 dage). Overlevelsesraten efter 1 år var 96,4 % for de patienter, der var data for. Desuden syntes 6 minutters gangdistancen og WHO-funktionsklassen at være stabil hos de patienter, der blev behandlet med tadalafil i et år.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil 20 mg ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

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

Der er blevet udført tre studier hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesen af tadalafil 10 mg (ét 6 måneders studie) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders studie), daglig administration. To af disse tre studier viste et fald i spermatocyttal og spermatocytkoncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre såsom motilitet, morfologi og FSH.

Pædiatrisk population

*Pulmonal arteriel hypertension hos børn*

I alt blev 35 pædiatriske patienter med PAH i alderen 6 til <18 år behandlet i et 2-perioders add-on (i tillæg til patientens nuværende endotelinreceptorantagonist) studie (H6D-MC-LVHV) for at evaluere tadalafils effekt, sikkerhed og PK. I den 6-måneders dobbeltblindede periode (periode 1) fik 17 patienter tadalafil og 18 patienter fik placebo.

Tadalafil-dosen blev administreret baseret på patientens vægt ved screeningsbesøget. Størstedelen af patienterne (25 [71,4 %]) vejede ≥ 40 kg og fik 40 mg, mens resten (10 [28,6 %]) vejede ≥ 25 kg til < 40 kg og fik 20 mg. Der var 16 mandlige og 19 kvindelige patienter i dette studie; medianalderen for den samlede population var 14,2 år (varierede fra 6,2 til 17,9 år). Ingen patienter i alderen < 6 år blev inkluderet i studiet. Pulmonal arteriel hypertension ætiologier var overvejende IPAH (74,3 %) og PAH forbundet med vedvarende eller tilbagevendende pulmonal hypertension efter behandling af en medfødt systemisk til pulmonal shunt (25,7 %). Størstedelen af patienterne var i WHO funktionsklasse II (80 %).

Det primære formål med periode 1 var at evaluere effekten af tadalafil sammenlignet med placebo til at forbedre 6MWD fra baseline til uge 24, vurderet hos patienter ≥ 6 til < 18 år, som var udviklingsmæssigt i stand til at udføre en 6MW test. For den primære analyse (MMRM) var LS-gennemsnitsændringen (Standard Error: SE) ændret fra baseline til 24 uger i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter for tadalafil og 37 (SE: 20,8) meter for placebo.

Ydreligere blev der hos pædiatriske patienter med PAH i alderen ≥ 2 til < 18 år desuden brugt en eksponerings-respons-model (ER) til at forudsige 6MWD baseret på pædiatrisk eksponering efter 20 eller 40 mg daglige doser estimeret ved hjælp af en populations PK-model og en etableret voksen ER model (H6D-MC-LVGY). Modellen viste lighed i respons mellem den modelforudsagte og den faktisk observerede 6MWD hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 18 år fra undersøgelse H6D-MC-LVHV.

Der var ingen bekræftede tilfælde af klinisk forværring i nogen af behandlingsgrupperne i periode 1. Andelen af patienter med forbedring i WHO funktionsklasse fra baseline til uge 24 var 40 % i tadalafil-gruppen sammenlignet med 20 % i placebogruppen. Derudover blev en positiv tendens til potentiel effekt i tadalafil mod placebogruppen også observeret i målinger såsom NT-Pro-BNP (behandlingsforskel: -127,4; 95 %

CI, -247,05 til -7,80), ekkokardiografiske parametre (TAPSE: behandlingsforskel 0,43), 95 % CI, 0,14 til 0,71; venstre ventrikel EI-systolisk: behandlingsforskel -0,40; 95 % CI, -0,87 til 0,07; venstre ventrikulær EI-diastolisk: behandlingsforskel -0,17; 95 % CI, -0,43 til 0,09; 2 patienter med rapporteret perikardiel effusion fra placebogruppen og ingen fra tadalafilgruppen) og CGI-I (forbedret i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

*Langsigtede udvidelsesdata*

I alt gik 32 patienter fra det placebokontrollerede studie (H6D-MC-LVHV) ind i den open-label 2-årige forlængelsesperiode (periode 2), hvor alle patienter fik tadalafil svarende til deres vægtkohorterelaterede dosis. Det primære formål med periode 2 var at evaluere den langsigtede sikkerhed af tadalafil.

I alt gennemførte 26 patienter opfølgningen, hvor der ikke blev observeret nye sikkerhedssignaler. Klinisk forværring blev oplevet hos 5 patienter; 1 havde nyopstået synkope, 2 havde en stigning i endotelinreceptorantagonistdosen, 1 fik tilføjelse af ny PAH-specifik konkomitant behandling og 1 blev indlagt på grund af PAH-progression. WHO-funktionsklassen blev opretholdt eller forbedret hos størstedelen af patienterne i slutningen af periode 2.

*Farmakodynamiske virkninger hos børn < 6 år*

På grund af begrænset tilgængelighed af farmakodynamiske målinger og mangel på et passende og godkendt klinisk endepunkt hos børn under 6 år, ekstrapoleres virkningen i denne population ved at matche eksponeringen til det effektive dosisområde for voksne.

Dosering og virkning af tadalafil er ikke blevet fastslået til børn under 2 år.

*Duchennes muskeldystrofi*

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 overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tadalafil og med bivirkninger, som kan forventes i en pædiatrisk DMD-population, som får kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tadalafil i alle undergrupper af den pædiatriske population ved 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 plasma- koncentration (Cmax) opnås efter en mediantid på 4 timer efter administration. Farmakokinetiske studier har vist, at tadalafil-tabletter og oral suspension er bioækvivalente baseret på AUC(0-∞). Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil filmovertrukne tabletter påvirkes af fødeindtagelse, så Tadalafil "Sandoz" kan tages med eller uden mad. Effekten af samtidig madindtagelse på hastigheden og omfanget af absorptionen med tadalafil oral suspension er ikke blevet undersøgt; derfor bør tadalafil suspension tages på tom mave og mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid. Doseringstidspunktet (morgen versus aften efter administration af en enkelt dosis på 10 mg) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen. Til børn blev tadalafil doseret i kliniske studier og post- markedsføringsstudier uden hensyn til fødevarer, hvilket var uden sikkerhedsproblemer.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 77 l ved steady state, 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 genfandt man 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 overfor 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 3,4 l/time ved steady state, og den gennemsnitlige terminale halveringstid er 16 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 tadalafil øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis hos raske forsøgspersoner. Mellem 20 mg og 40 mg sås en mindre end proportional stigning i eksponeringen. Ved indtagelse af tadalafil 20 mg og 40 mg en gang daglig opnås steady-state plasmakoncentration i løbet af 5 dage, og eksponeringen er ca. 1,5 gange så stor som efter en enkelt dosis.

Populationsfarmakokinetik

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

Hos patienter med PAH, der ikke samtidig fik bosentan, var den gennemsnitlige tadalafileksponering ved steady-state efter indtagelse af 40 mg 26 % højere sammenlignet med raske frivillige. Der var ingen klinisk signifikant forskel på Cmax sammenlignet med raske frivillige. Resultaterne indikerer en lavere tadalafilclearance hos patienter med pulmonal hypertension sammenlignet med raske frivillige.

Særlige populationer

*Ældre*

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift af en dosis på 10 mg, 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 undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 mg til 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatinin-clearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatinin-clearance 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 eliminationen af tadalafil.

På grund af en øget tadalafileksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance ved dialyse anbefales tadalafil ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Leverinsufficiens*

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis der ordineres tadalafil, bør der foretages en omhyggelig benefit/risk vurdering af den ordinerende læge. Der er ingen tilgængelige data for indtagelse af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er ingen data om administration af én gang daglig dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er ikke udført studier med patienter, der lider af svær levercirrose (Child-Pugh klasse C), og derfor anbefales tadalafil ikke til disse patienter.

*Patienter med diabetes*

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

*Race*

Farmakokinetiske studier har inkluderet personer og patienter fra forskellige etniske grupper, og der er ikke set nogen forskel i den typiske tadalafil-eksponering. Der kræves ingen dosisjustering.

*Køn*

Der er ikke set klinisk relevant forskel på eksponeringen af raske kvinder og mænd ved indtagelse af enkelte og flere tadalafil-doser. Der kræves således ingen dosisjustering.

*Pædiatrisk population*

Baseret på data fra 36 pædiatriske patienter med PAH i alderen 2 til < 18 år, havde kropsvægt ikke nogen indflydelse på clearance af tadalafil; AUC-værdierne i alle pædiatriske vægtgrupper svarer til værdierne hos voksne patienter ved samme dosis. Kropsvægt viste sig at være en prædiktor for maksimal eksponering hos børn; på grund af denne vægtpåvirkning er dosis 20 mg dagligt til pædiatriske patienter ≥ 2 år, der vejer < 40 kg, og Cmax forventes at svare til pædiatriske patienter, der vejer ≥ 40 kg, og som tager 40 mg dagligt. Tmax for tabletten blev estimeret til ca. 4 timer og var uafhængig af kropsvægt. Tadalafils halveringstid blev estimeret til at variere fra 13,6 til 24,2 timer for et område på 10 til 80 kg kropsvægt og viste ingen klinisk relevante forskelle.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 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 aktivt stof 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 også pkt. 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Natriumlaurilsulfat

Povidon K-12

Crospovidon (type B)

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**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**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67604

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. maj 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. februar 2024