

 8. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tadalafil "Stada Nordic", filmovertrukne tabletter 5 mg**

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

33233

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil "Stada Nordic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg tadalafil.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 5 mg tablet indeholder 58,1 mg lactose (som lactosemonohydrat) og 0,6 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lysegule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 6,1 ± 0,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

For at tadalafil kan være effektiv til behandling af erektil dysfunktion, kræves seksuel stimulering.

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

Tadalafil "Stada Nordic" er ikke indiceret til brug af kvinder.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

Generelt er den anbefalede dosis 10 mg taget før forventet seksuel aktivitet og med eller uden mad.

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

Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale dosishyppighed er én gang dagligt.

Doser på 10 og 20 mg er beregnet til brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, der forventer et hyppigt brug af tadalafil (dvs. mindst to gange om ugen), kan et regime én gang daglig med de laveste doser af tadalafil anses for passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Hos disse patienter er den anbefalede dosis 5 mg taget én gang dagligt på cirka samme hver dag. Dosis kan nedsættes til 2,5 mg én gang dagligt baseret på individuel tolerabilitet.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evaluere med jævne mellemrum.

*Benign prostatahyperplasi hos voksne mænd*

Den anbefalede dosis er 5 mg, taget cirka på samme tidspunkt hver dag med eller uden mad.

For voksne mænd, der behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunktion, er den anbefalede dosis også 5 mg taget cirka på samme tidspunkt hver dag. Patienter, der ikke er i stand til at tolerere 5 mg tadalafil til behandling af benign prostatahyperplasi, bør overveje en alternativ behandling, da effekten af 2,5 mg tadalafil til behandling af benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Særlige populationer

*Ældre mænd*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Mænd med nedsat nyrefunktion*

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

Den én gang daglige dosering af 2,5 mg eller 5 mg tadalafil til behandling af både erektil dysfunktion eller benign prostatahyperpasi bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Mænd med nedsat leverfunktion*

Til behandling af erektil dysfunktion tadalafil som tages ved behov, er den anbefalede dosis 10 mg taget før forventet seksuel aktivitet og med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data om sikkerheden af tadalafil hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C); hvis det er ordineret, bør en omhyggelig individuel vurdering af fordele/risici udføres af den ordinerende læge. Der er ingen tilgængelige data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil til patienter med nedsat leverfunktion.

En gang daglig dosering af tadalafil både til behandling af erektil dysfunktion og benign prostatahyperplasi er ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion; derfor, hvis det er ordineret, bør en omhyggelig individuel vurdering af benefit/risk udføres af den ordinerende læge (se pkt. 4.4 og 5.2).

Mænd med diabetes

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med diabetes.

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Til oral anvendelse.

Ikke alle doseringsanbefalinger er mulige ved at bruge 5 mg tabletterne; tadalafil kan også være tilgængelig som 2,5, 10 og 20 mg tabletter.

Ikke alle doseringsstyrker er muligvis markedsført.

**4.3 Kontraindikationer**

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

I kliniske studier har tadalafil vist sig at forstærke den hypotensive virkning af nitrater. Dette menes at skyldes de kombinerede virkninger af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-vejen. Derfor er administration af tadalafil til patienter, der bruger nogen form for organisk nitrat, kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Tadalafil må ikke anvendes til mænd med hjertesygdomme, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes.

Læger bør overveje den potentielle hjerterisiko ved seksuel aktivitet hos patienter med allerede eksisterende kardiovaskulær sygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme var 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, der opstår under samleje
* patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, inden for de seneste 6 måneder
* patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mmHg) eller ukontrolleret hypertension
* patienter med et slagtilfælde inden for de sidste 6 måneder

Tadalafil er kontraindiceret hos patienter, som har tab af syn på det ene øje på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), uanset om denne hændelse var i forbindelse med tidligere eksponering for PDE5-hæmmere (se pkt. 4.4).

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandling med tadalafil

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages 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 effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Før behandling af benign prostatahyperplasi med tadalafil påbegyndes, skal patienten undersøges for at udelukke tilstedeværelse af prostatakarcinom og grundigt vurderes for kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3).

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

Kardiovaskulær

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystsmerter, palpitationer og takykardi, er blevet rapporteret enten efter markedsføring og/eller i kliniske studier. De fleste af de patienter, hvor disse hændelser er blevet rapporteret, havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er dog ikke muligt endeligt at afgøre, om disse hændelser er direkte relateret til disse risikofaktorer, til tadalafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Hos patienter, der samtidig får antihypertensiva, kan tadalafil fremme et blodtryksfald. Ved påbegyndelse af daglig behandling med tadalafil bør der tages passende kliniske overvejelser til en eventuel dosisjustering af den antihypertensive behandling.

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

Syn

Der er rapporteret synsdefekter, herunder central serøs chorioretinopati (CSC) og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. De fleste tilfælde af CSC forsvandt spontant efter seponering af tadalafil. Angående NAION, tyder data fra observationsstudier på en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion, som følge af episodisk brug af tadalafil og PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter som anvender tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med at tage tadalafil 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 til stede (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 tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang daglig dosering af tadalafil 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). En gang daglig administration til behandling af enten erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis tadalafil ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Priapisme og anatomisk deformation af penis

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

Tadalafil 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-inhibitorer

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

Tadalafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion

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 i den slags kombinationer.

Hjælpestoffer

Lactose: Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, det vil sige i det væsentlige "natriumfrit".

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

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

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

*CYP-inhibitorer*

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 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange daglig), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i Cmax. Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4).

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

*Transportproteiner*

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

*Cytokrom P450 induktorer*

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

Tadalafils virkning på andre lægemidler

*Nitrater*

Det er i kliniske studier vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af tadalafil 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 (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 før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

*Antihypertensiva (inklusive calciumkanalblokkere)*

Samtidig administration af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkelt dosis) øger den blodtrykssænkende effekt af denne alfa-blokker på en signifikant måde.

Denne effekt varer mindst tolv timer og kan være symptomatisk, herunder synkope. Denne kombination kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

I interaktionsstudie udført i et begrænset antal raske frivillige blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der bør dog udvises forsigtighed ved brug af tadalafil til patienter, der behandles med alfa-blokkere, og især hos ældre. Behandlinger bør påbegyndes med minimal dosis og gradvist justeres.

I kliniske farmakologiske undersøgelser blev potentialet for, at tadalafil forstærker den hypotensive virkning af antihypertensive lægemidler undersøgt. Større klasser af antihypertensive lægemidler blev undersøgt, herunder calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere (enalapril), beta-adrenerge receptorblokkere (metoprolol), thiaziddiuretika (bendrofluazid) og angiotensin II-receptorblokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg undtagen undersøgelser med angiotensin II-receptorblokkere og amlodipin, hvor en dosis på 20 mg blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogen 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, der tog flere antihypertensiva, så de ambulante blodtryksændringer ud til at relatere 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, hvis blodtryk ikke var kontrolleret, var reduktionen større, selvom denne reduktion ikke var forbundet med hypotensive symptomer hos de fleste forsøgspersoner. Hos patienter, der samtidig får antihypertensiva, kan tadalafil 20 mg inducere et blodtryksfald, som (med undtagelse af alfablokkere - se ovenfor) generelt er mindre og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. Analyse af data fra kliniske fase 3 studier viste ingen forskel i bivirkninger hos patienter, der tog tadalafil med eller uden antihypertensive lægemidler. Der bør dog gives passende klinisk rådgivning til patienter vedrørende et muligt fald i blodtrykket, når de behandles med antihypertensiva.

*Riociguat*

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

*5-alfa-reduktase-hæmmere*

I et klinisk studie, der sammenlignede tadalafil 5 mg samtidig administreret med finasterid

5 mg med placebo plus finasterid 5 mg til lindring af benign symptomer, blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Men da et formelt lægemiddel-interaktionsstudie, der evaluerer virkningerne af tadalafil og 5-alfa-reduktasehæmmere (5-ARI'er), ikke er blevet udført, bør der udvises forsigtighed, når tadalafil administreres sammen med 5-ARI'er.

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

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodi­esterase-inhibitor) 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 lignende øgning kan forventes ved oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

*Alkohol*

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

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

*Cytokrom P450 metaboliserede lægemidler*

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

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

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

*Aspirin*

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

*Antidiabetika*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Tadalafil er ikke indiceret til brug hos kvinder.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Effekter blev set hos hunde, der kunne tyde på svækkelse af fertilitet. To efterfølgende kliniske undersøgelser tyder på, at denne effekt er usandsynlig hos mennesker, selvom der er set et fald i sædkoncentrationen 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 "Stada Nordic" 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 "Stada Nordic", før de fører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som tog Tadalafil "Stada Nordic" til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi, rygsmerter og myalgi, hvor hyppigheden steg ved øget dosis af Tadalafil "Stada Nordic". De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt lette eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for Tadalafil "Stada Nordic" én gang daglig-doseringen, opstod indenfor 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 ved dosering ved behov eller én gang daglig og behandling af benign prostatahyperplasi ved 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 (inklusivehjerne-blødning)SynkopeTransitorisk cerebraliskæmi1Migræne2Kramper2Forbigående hukommelsestab |  |
| ***Øjne***  |  |
|  |  | Sløret synFornemmelsebeskrevet somøjensmerte | Synsfeltsdefekt,Hævede øjenlåg,Konjunktivalhyperæmi,Non-arteritis anterioriskæmiskoptikusneuropati(NAION)2Vaskulær okklusion iretina2 | Central serøschorioretinopati |
| ***Øre og labyrint*** |  |
|  |  | Tinnitus | Pludseligt høretab |  |
| ***Hjerte 1*** |  |
|  |  | Takykardi,palpitationer | Myokardieinfarkt,Ustabil anginapectoris2,Ventrikulær arytmi2 |  |
| ***Vaskulære sygdomme*** |  |
|  | Rødme  | Hypotension 3,hypertension |  |  |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |  |
|  | Tilstoppet næse | Dyspnø,epistaxis |  |  |
| ***Mave-tarmkanalen*** |  |
|  | Dyspepsi | Abdominal-smerter,opkast, kvalme,Gastro-øsofagealreflukssygdom |  |  |
| ***Hud og subkutane væv*** |  |
|  |  | Udslæt  | Urticaria,Stevens-Johnson syndrome 2,eksfoliativ dermatitis 2,hyperhidrose (sved tendens) |  |
| ***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***  |  |
|  |  | Brystsmerter 1, perifert ødem, træthed | Ansigtsødem 2,Pludselig hjertedød 1, 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 dagligt 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.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Enkeltdoser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser. I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation ved behandling af erektil dysfunktion.

Virkningen af PDE5-hæmning på cGMP-koncentrationen i corpus cavernosum ses også i den glatte muskulatur i prostata, blæren og deres vaskulære forsyning. Den resulterende vaskulære afslapning øger blodgennemstrømningen, hvilket kan være den mekanisme, hvorved symptomer på benign prostatahyperplasi reduceres. Disse vaskulære virkninger kan komplementeres af hæmning af blæreafferent nerveaktivitet og glatmuskelafslapning af prostata og blære.

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

Tadalafil administreret til raske forsøgspersoner gav ingen signifikant forskel sammenlignet med placebo i systolisk og diastolisk blodtryk i liggende og diastolisk blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6/0,8 mmHg), i stående systolisk og diastolisk blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2/4,6 mmHg), og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I et studie for at vurdere virkningerne af tadalafil på synet, blev der ikke fundet nogen

forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuance-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 udført tre studier med mænd for at vurdere den potentielle effekt på spermatogenese af tadalafil 10 mg (ét 6-måneders studie) og 20 mg (ét 6-måneders og ét 9-måneders studie) daglig administreret. I to af disse studier blev der observeret fald i sædtal og koncentration relateret til tadalafil behandling af usandsynlig klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre såsom motilitet, morfologi og FSH.

*Erektil dysfunktion*

For tadalafil ved behov, blev der udført tre kliniske studier med 1.054 patienter i hjemmet for at definere reaktionsperioden. Tadalafil viste statistisk signifikant forbedring af erektil funktion og evnen til at have succesfuldt samleje i op til 36 timer efter dosering, såvel som patienters evne til at opnå og vedligeholde erektion for vellykket samleje sammenlignet med placebo så tidligt som 16 minutter efter dosering.

I et 12-ugers studie hos 186 patienter (142 på tadalafil, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion, hvilket fører til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg pr. forsøgsperson hos patienter behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis efter behov) på 48 % sammenlignet med 17 % 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 (mild, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære studier af effekt hos den generelle population var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje per patient 57 % og 67 % på tafalafil 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 tafalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre studier havde effekt af tidligere ved behov 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 dagligt *versus* placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje var 68 % for tadalafil patienter sammenlignet med 52 % for patienter på placebo.

*Benign prostatahyperplasi*

Tadalafil blev undersøgt i 4 kliniske studier af 12 ugers varighed, der inkluderede over 1.500 patienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Forbedringen i den samlede internationale prostatasymptomscore 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 med placebo. Forbedringerne i den samlede internationale prostatasymptomscore forekom så tidligt som 1 uge. I et af studierne, som også inkluderede tamsulosin 0,4 mg som en aktiv komparator, var forbedringen i den samlede internationale prostatasymptomscore med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

Et af disse studier vurderede forbedringer i erektil dysfunktion og tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos patienter med begge tilstande. Forbedringerne i det erektile funktionsdomæne af det internationale indeks for erektil funktion og den samlede internationale prostatasymptomscore i dette studie var 6,5 og -6,1 med tadalafil 5 mg sammenlignet med henholdsvis 1,8 og -3,8 med placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede samlejeforsøg pr. individ var 71,9 % med tadalafil 5 mg sammenlignet med 48,3 % med placebo.

Vedligeholdelsen af effekten blev evalueret i en åben forlængelse af et af studierne, som viste, at forbedringen i den samlede internationale prostatasymptomscore set efter 12 uger blev opretholdt i op til 1 års yderligere 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 (m) i tadalafilgruppen med 0,6 mg/kg (p = 0,538). Ydermere blev der ikke påvist nogen effekt for de sekundære endepunkter i dette studie. De samlede resultater vedrørende sikkerhed var generelt i overenstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tadalafil og med bivirkninger, som kan forventes i en pædiatrisk DMD-population, som får kortikosteroider.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (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 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 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 indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

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

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 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 på eliminationen af tadalafil.

*Leverinsufficiens*

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktions­nedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen data om administration af én gang dagligt 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 berettiger ikke en justering af dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale 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 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 epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurilsulfat (E487)

Hydroxypropylcellulose

Polysorbat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Gul jernoxid (E172)

Talkum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/PVC/aluminiumsblister (enkeltdosis)

Pakning med 14×1, 16×1, 28×1, 30×1, 56×1, 84×1, 98×1 eller 100×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis 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**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68727

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. august 2024