

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil 1A Farma 5 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil 1A Farma 10 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil 1A Farma 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 83,8 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 167,7 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 335,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 8 mm x 4 mm. Tabletten är märkt med "5" på ena sidan och slät på den andra sidan.

10 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 11 mm x 6 mm. Tabletten är märkt med "10" på ena sidan och slät på den andra sidan.

20 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 15 x 9 mm, med "20"präglat på ena sidan. Tabletten har två brytskåror.
Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tadalafil 1A Farma, 5 mg, 10 mg och 20 mg filmdragerade tabletter:
Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män. För att tadalafil ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Tadalafil 1A Farma 5 mg filmdragerade tabletter:
Behandling av tecken och symtom på benign prostatahyperplasi hos vuxna män.

Tadalafil 1A Farma 20 mg filmdragerade tabletter:

Vuxna

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III, för att förbättra ansträngningskapaciteten (se avsnitt 5.1).

Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom.

Pediatrika patienter

Behandling av barn från 2 års ålder och uppåt med pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Erektildysfunktion hos vuxna män

Den rekommenderade dosen av tadalafil är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil kan tas oberoende av måltid. Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg provas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn ska tas.

Tadalafil 10 mg och 20 mg är avsett att användas före förväntad sexuell aktivitet och rekommenderas inte för kontinuerlig daglig användning.

För patienter som antas använda tadalafil ofta (dvs minst två gånger i veckan) kan, baserat på patientens önskemål och läkarens bedömning, en daglig dos av någon av de lägre styrkorna av tadalafil vara lämplig.

Hos dessa patienter är den rekommenderade dosen 5 mg en gång dagligen, att intas vid ungefär samma tidpunkt på dagen. Dosen kan minskas till 2,5 mg en gång dagligen, baserat på individuell tolerabilitet.

Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

Benign prostatahyperplasi hos vuxna män

Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg, att tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Tadalafil kan tas oberoende av måltid. Vuxna män som behandlas för både benign prostatahyperplasi och erektildysfunktion är den rekommenderade dosen 5 mg, att tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Hos de patienter som inte tolererar tadalafil 5 mg vid behandling av benign prostatahyperplasi bör en annan behandling övervägas då effekt av tadalafil 2,5 mg för behandling av benign prostatahyperplasi inte visats.

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling ska påbörjas och följas upp av en läkare med erfarenhet av behandling av PAH.

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 40 mg (2 x 20 mg) en gång dagligen, med eller utan föda.

Pediatrika patienter (från 2 år till 17 år)

Den rekommenderade dosen baseras på ålders- och viktgrupper hos pediatrika patienter enligt tabell nedan.

Pediatrika patientens ålder och/eller vikt

Rekommenderade dagliga dosen och dosregim

Ålder ≥ 2 år

Kroppsvikt ≥ 40 kg

Kroppsvikt < 40 kg

40 mg (två 20 mg tabletter) en gång dagligen

20 mg (en 20 mg tablett eller 10 ml oral lösning, 2 mg/ml tadalafil*) en gång dagligen

* Andra lämpliga formuleringar, såsom oral suspension, bör kontrolleras med avseende på tillgänglighet för administrering till pediatrika patienter som behöver 20 mg och inte kan svälja tabletter.

För patienter < 2 år finns ingen farmakokinetisk eller effektdata tillgänglig från kliniska prövningar.

Den mest lämpliga dosen av tadalafil för barn mellan 6 månader och < 2 år har inte fastställts.

Tadalafil rekommenderas därför inte för denna åldersgrupp.

Försenad dos, missad dos eller kräkningar

Om administreringen av tadalafil försenas, men ändå sker inom samma dag, ska dosen tas utan någon ändring av de efterföljande doserna. Patienter ska inte ta en extra dos om en dos glöms bort.

Vid kräkning ska patienter inte ta en extra dos.

Tadalafil 1A Farma finns inte tillgänglig i styrkan 2,5 mg i Sverige. För tillstånd där denna styrka bör användas, hänvisas till andra tadalafilprodukter.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

- Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg för behandling vid behov. Dagligt intag av 2,5 eller 5 mg tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2.)
- Pulmonell arteriell hypertension:
Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)
För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 20 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2.)

Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)

För patienter < 40 kg med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 20 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

- Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: För behandling av erektil dysfunktion med tadalafil vid behov är den rekommenderade dosen 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är begränsade. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion. Dagligt intag av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och benign

prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2.).

- Pulmonell arteriell hypertension:
Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)
P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen.

Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)
För patienter <40 kg med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, kan en startdos om 10 mg en gång dagligen övervägas.

För alla patienter, oavsett ålder, om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirros (Child-Pugh klass C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp (se avsnitt 4.4 och 5.2.).

Diabetes

Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av tadalafil för en pediatrik population för indikationen erektil dysfunktion.

Dos och effekt för tadalafil för barn i åldern <2 år med avseende på behandling av pulmonell arteriell hypertension har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tadalafil har i de kliniska studierna visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater. Detta anses bero på de kombinerade effekterna av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

Tadalafil får inte användas av män med hjärtsjukdom för vilka sexuell aktivitet inte är tillrådlig. Läkaren bör ta hänsyn till den potentiella kardiella risken vid sexuell aktivitet hos patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom.

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

- patienter som har haft hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna
- patienter med instabil angina eller angina vid sexuellt umgänge
- patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association Class II eller mera) under de senaste 6 månaderna
- patienter med okontrollerade arytmier, hypotoni (< 90/50 mm Hg) eller okontrollerad hypertoni
- patienter som har haft stroke under de senaste 6 månaderna.

Tadalafil är kontraindicerat hos patienter som har synnedsättning på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av fosfodiesteras typ 5 (PDE5) -hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklasstimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Före tadalafilbehandling av vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi

Innan farmakologisk behandling påbörjas ska en anamnes upptas och patienten genomgå en kroppsundersökning för att säkerställa diagnosen erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi och utreda potentiellt bakomliggande orsaker.

Innan behandling av erektil dysfunktion insätts, bör läkaren bedöma patientens kardiovaskulära status, eftersom det föreligger en viss risk för hjärtpåverkan vid sexuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterande egenskaper, som ger ett lätt och övergående blodtrycksfall (se avsnitt 5.1), som kan förstärka den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 4.3).

Efter en adekvat, medicinsk undersökning bör den potentiellt bakomliggande orsaken till den erektila dysfunktionen identifieras och lämplig behandling fastställas. Det är inte känt om tadalafil är effektivt hos patienter som har genomgått bäckenoperation eller radikal icke-nervsparande prostatektomi.

Innan behandling med tadalafil påbörjas hos patienter med benign prostatahyperplasi ska patienterna genomgått en undersökning för att utesluta prostatakarcinom och blivit noggrant bedömda med avseende på av kardiovaskulär status (se avsnitt 4.3).

Kardiovaskulära sjukdomar

Efter godkännandet och/eller vid kliniska studier har allvarliga kardiovaskulära händelser inkluderande hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd, instabil angina pectoris, ventrikulär arytmi, stroke, transitoriska ischemiska attacker, bröstsmärta, hjärklappning och takykardi rapporterats. De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Det är emellertid inte möjligt att definitivt fastställa om händelserna är direkt relaterade till dessa riskfaktorer, till tadalafil, till sexuell aktivitet eller till en kombination av dessa eller andra faktorer.

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna av PAH:

- patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- patienter med konstriktiv perikardit
- patienter med restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- patienter med signifikant nedsatt vänsterkammarfunktion
- patienter med livshotande arytmier
- patienter med symptomatisk kranskärlssjukdom
- patienter med okontrollerad hypertension.

Det finns inga kliniska säkerhetsdata för behandling med tadalafil till dessa patienter, därför rekommenderas inte tadalafil.

Pulmonella vasodilatorer kan signifikant förvärra den kardiovaskulära statusen för patienter med pulmonell venocklusiv sjukdom (PVOD). Eftersom det inte finns några kliniska data på patienter med venocklusiv sjukdom, rekommenderas inte tadalafil till dessa patienter. Om tecken på pulmonell ödem uppstår när tadalafil administreras, bör risken för PVOD övervägas.

Tadalafil har systemiska vasodilaterande egenskaper som kan resultera i tillfälliga blodtryckssänkningar. Läkaren bör noggrant överväga om patienter med underliggande sjukdomar

såsom påtagligt avflödeshinder i vänster kammare, patienter med vätskebrist, autonom hypotension eller patienter med hypotension i vila, kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter.

Hos patienter som får samtidig behandling med antihypertensiva läkemedel kan tadalafil framkalla blodtrycksfall. Då daglig behandling med tadalafil påbörjas bör en klinisk bedömning göras med avseende på eventuell dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet.

Hos patienter som använder alfa₁-receptorblockerare, kan samtidig användning av tadalafil leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutas. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta tadalafil och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3). Patienter med känd ärftlighet för degenerativa retinala rubbningar, inklusive retinitis pigmentosa, ingick inte i de kliniska studierna, och behandling av dessa patienter rekommenderas inte.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (såsom ålder, diabetes, hypertension, tidigare hörselnedsättning och relaterade bindvävssjukdomar) bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av ökad exponering (AUC) för tadalafil samt begränsad klinisk erfarenhet och bristande förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte daglig dosering av tadalafil för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Daglig behandling har inte utvärderats hos patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh klass C) och därför rekommenderas inte tadalafil till denna grupp.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlas med PDE5-hämmare. Patienter som har erektion 4 timmar eller längre ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

Tadalafil ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Användning med CYP3A4-inducerare eller -hämmare

För patienter med kronisk behandling med potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

För patienter med samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol eller ritonavir, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

Behandling av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras om att inte ta tadalafil med dessa läkemedel.

Prostacyklin och dess analoger

Effekt och säkerhet för tadalafil administrerat tillsammans med prostacyklin eller dess analoger har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Därför bör man vara försiktig med att kombinera dessa.

Bosentan

Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Tadalafil 1A Farma innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med 10 mg och/eller 20 mg tadalafil, som framgår av nedanstående. För de studier där endast en tadalafil-dos på 10 mg användes, kan kliniskt relevanta interaktioner vid högre doser inte helt uteslutas.

Effekter av andra substanser på tadalafil

Hämmare av cytokrom P450

Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (10 mg) och en ökning av C_{max} med 15 % i jämförelse med AUC och C_{max} för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %.

Proteashämmare (t.ex. ritonavir)

Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och oförändrat C_{max} . Ritonavir (500 mg eller 600 mg två gånger dagligen) gav en 32-procentig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en minskning av C_{max} med 30 %.

Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol och grapefruktjuice, ska ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningar nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

Transportproteiner

Vilken roll transportproteiner (t.ex. p-glykoprotein) spelar för tillgängligheten av tadalafil är inte känt. Det är därför möjligt att läkemedelsinteraktioner kan uppträda, vilka medieras genom hämning av transportproteiner.

Inducera av cytokrom P450

Antibiotika (t.ex. rifampicin)

En CYP3A4-inducera, rifampicin (600 mg dagligen), reducerade AUC av tadalafil med 88 % och

$C_{\max}$ med 46 %, i jämförelse med AUC-värdet och $C_{\max}$ för enbart tadalafil (10 mg). Denna reducering kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförsel av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

Endotelin-1 receptor antagonister (t.ex. bosentan)

Samtidig behandling med bosentan (125 mg två gånger dagligen), ett substrat av CYP2C9 och CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19, reducerade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och $C_{\max}$ med 27 % efter upprepad samadministrering. Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metabolers exponering (AUC och $C_{\max}$). Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1 receptor antagonister har inte studerats.

Effekter av tadalafil på andra läkemedel

Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3). Resultat från en klinisk studie, i vilken 150 försökspersoner erhöll 20 mg tadalafil dagligen i 7 dagar och 0,4 mg nitroglycerin sublingualt vid olika tidpunkter, visade att interaktionen varade i mer än 24 timmar och inte kunde detekteras 48 timmar efter den sista tadalafildosen. Hos patienter som förskrivits tadalafil i någon dos (2,5-20 mg) och hos vilka nitrater bedömts som medicinskt nödvändiga i en livshotande situation bör minst 48 timmar ha förflutit efter den senaste dosen av tadalafil innan administrering av nitrater övervägs. Under sådana omständigheter bör nitrater endast administreras under noggrann medicinsk övervakning och med adekvat hemodynamisk kontroll.

Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg daglig dos och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablockerare. Effekten varar i minst 12 timmar och kan vara symtomatisk, inklusive synkope. Denna kombination är därför inte rekommenderad (se avsnitt 4.4).

I interaktionsstudier gjorda på ett begränsat antal friska frivilliga, så var dessa effekter inte rapporterade med alfuzosin eller tamsulosin. Försiktighet bör ändå iaktas när tadalafil används hos patienter som behandlas med någon alfablockerare, och framför allt hos äldre. Behandling bör initieras med minsta dosen för att sedan gradvis anpassas.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafils (10 mg och 20 mg) potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades (antingen som monoterapi eller som ett läkemedel i en kombinationsterapi), omfattande kalciumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiuretika (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeshämmare, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifikanta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtryckskontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symtom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinering, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare (t.ex. doxazosin), se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data

från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv mediciner. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

5-alfa-reduktashämmare

I en klinisk studie som jämförde tadalafil 5 mg och samtidig administrering av finasterid 5 mg med placebo och finasterid 5 mg för lindring av symptom på BPH, identifierades inga nya biverkningar. En formell läkemedelsinteraktionsstudie som utvärderar effekten av tadalafil och 5-alfa-reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iakttas då tadalafil administreras samtidigt med 5ARIs.

CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin)

I en farmakologisk studie, där 10 mg tadalafil gavs tillsammans med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekt som sågs var en liten (3,5 slag/minut) ökning i hjärtfrekvens. Även om denna effekt är liten och inte hade någon klinisk betydelse i denna studie bör man beakta den, då dessa läkemedel ges samtidigt.

Etinylestradiol och terbutalin

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylestradiol. Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång dagligen) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och C_{max} med 70% jämfört med när orala antikonceptionsmedel administrerades med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel vilket indikerar att effekten på etinylestradiol beror på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

En liknande ökning av AUC och C_{max} som har setts med etinylestradiol, kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen beroende på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

Alkohol

Alkoholkoncentrationen (medelvärde av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafiltillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptionshastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag).

Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450

Tadalafil förväntas inte hämma eller inducera clearance av läkemedel som metaboliseras av CYP450-isoformer i någon kliniskt signifikant omfattning. Studier har bekräftat att tadalafil inte hämmar eller inducerar CYP450-isoformer, inklusive CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 och CYP2C19.

CYP2C9-substrat (t.ex. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade heller inte förändringarna i protrombintiden, som orsakades av warfarin.

Acetylsalicylsyra

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen effekt på ökningen i blödningstiden, som orsakats av acetylsalicylsyra.

P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gång dagligen) hade ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

Läkemedel för behandling av diabetes

Specifika interaktionsstudier med läkemedel för behandling av diabetes har inte genomförts.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på populations-PK-analys liknar estimeringen av skenbar clearance (CL/F) och effekten av bosentan på CL/F hos pediatrika patienter den hos vuxna patienter med PAH. Ingen dosjustering anses nödvändig för tadalafil vid användning av bosentan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av tadalafil i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tadalafil i utsöndras i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter som skulle kunna tyda på försämrad fertilitet sågs hos hundar. Två efterföljande kliniska studier tyder på att dessa effekter är osannolika hos människa, även om en minskning av spermiekoncentration sågs hos några män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tadalafil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör känna till hur de reagerar på tadalafil, innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Tadalafil vid erektil dysfunktion och benign prostata hyperplasi

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningar som rapporterats hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i

allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med tadalafil daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan listas de biverkningar som observerats från spontanrapporter samt i placebokontrollerade kliniska studier (innehållandes 8022 patienter som fått tadalafil och 4422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov samt daglig dosering för erektil dysfunktion och daglig dosering för behandling av benign prostata hyperplasi.

Frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem ²	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² , krampanfall ² , transitorisk amnesi	
<i>Ögon</i>				
		Dimsyn, smärtförmimmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ² , retinalkärlsockklusion ²	Central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus	Plötslig dövhet	
<i>Hjärtat¹</i>				
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytm ²	
<i>Blodkärl</i>				
	Blodvallning	Hypotoni ³ , hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>				
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
<i>Magtarmkanalen</i>				
	Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
		Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom ² , exfoliativ dermatit ² , hyperhidros (svettningar)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Förlängd erektion	Priapism, penil hemorragi, hematospermi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
		Bröstsmärta ¹ , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem ² , plötslig hjärtdöd ^{1, 2}	

(1) De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

(2) Biverkningar rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska studier.

(3) Oftare rapporterade när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En något högre incidens av EKG-avvikelser, framförallt sinusbradykardi, har rapporterats hos patienter som behandlats med tadalafil en gång dagligen, jämfört med placebo. De flesta av EKG-avvikelserna hade inget samband med några biverkningar.

Andra särskilda patientgrupper

Data på patienter över 65 år som fått tadalafil i kliniska studier, antingen för behandling av erektil dysfunktion eller för behandling av benign prostatahyperplasi, är begränsad. I kliniska studier med tadalafil som togs vid behov för behandling av erektil dysfunktion, rapporterades diarré oftare hos patienter över 65 års ålder. I kliniska studier med tadalafil 5 mg daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi var yrsel och diarré rapporterat i högre frekvens hos patienter över 75 års ålder.

Tadalafil vid pulmonell arteriell hypertension

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna som behandlades med tadalafil 40 mg, var huvudvärk, illamående, ryggvärk, dyspepsi, rodnad, myalgi, nasofaryngit och smärta i extremiteter. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet milda eller måttliga. Biverkningsdata för patienter över 75 år är begränsade.

I den pivotala, placebokontrollerade studien med tadalafil för behandling av PAH, behandlades totalt 323 patienter med tadalafil i doser från 2,5 mg till 40 mg en gång dagligen och 82 patienter fick placebo. Behandlingen pågick i 16 veckor. Andelen avbrott p.g.a. biverkningar var låg (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 försökspersoner som fullföljde den pivotala studien övergick i en långtidsstudie. Doserna i denna studie var 20 mg och 40 mg en gång dagligen.

Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan upptas de biverkningar som rapporterats i den placebokontrollerade kliniska prövningen på patienter med PAH som behandlades med tadalafil. I tabellen ingår även några biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion vid behandling av manlig erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har antingen blivit tilldelade ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen hos PAH-patienter inte kan beräknas från dessa data eller tilldelad en frekvens baserad på från den placebokontrollerade huvudstudien för tadalafil.

Frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
<i>Immunsystemet</i>				
	Överkänslighetsreaktioner ⁵			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk ⁶	Synkope, migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsocklusion, synfältsdefekt, central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning ^{2, 5}	Plötslig hjärtdöd ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		Instabil angina pectoris, ventrikulär arytmi, hjärtinfarkt ²
<i>Blodkärl</i>				
Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Nasofaryngit (inklusive nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående, dyspepsi (inklusive buksmärta/ obehag ³)	Kräkningar, gastroesofageal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhydros (svettningar) ⁵		Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
Myalgi, ryggsmärtor smärta i extremitet (inklusive obehag i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Ökad uterin blödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ansiktsödem, bröstsmärta ²			

(1) Dessa biverkningar har inte rapporterats i de kliniska prövningar som ingår i registreringsdokumentationen och kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion.

(2) De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer.

(3) De MedDRA-termer som ingår är obehagskänsla i buken, buksmärta, smärta i nedre delen av magen, buksmärta i övre delen av magen, magbesvär.

(4) Klinisk icke-MedDRA-term som inkluderar rapporter om onormala/rikliga menstruationer såsom menorrhagi, metrorragi, menometrorragi, eller vaginal blödning.

(5) Biverkningarna har tagits med i tabellen som följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion; dessutom, baserar sig frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i den placebokontrollerade huvudstudien för tadalafil.

(6) Den vanligast rapporterade biverkningen var huvudvärk. Huvudvärk kan uppkomma i början av behandlingen och minska med tiden även om behandlingen fortsätter.

Pediatrik population

Totalt 51 pediatrika patienter i åldern 2,5 till 17 år med PAH behandlades med tadalafil i kliniska prövningar (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatrika patienter med PAH, från nyfödda till <18 år, behandlades med tadalafil i en observationsstudie efter marknadsföring (H6D-JE-TD01). Efter administrering av tadalafil var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna hos barn och ungdomar liknande dem som ses hos vuxna. På grund av skillnader i studiedesign, provstorlek, kön, åldersintervall och doser, beskrivs säkerhetsresultaten från dessa studier separat nedan.

Placebokontrollerad klinisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomiserad, placebokontrollerad studie på 35 patienter i åldern 6,2 till 17,9 år (medianåldern 14,2 år) med PAH, behandlades totalt 17 patienter en gång dagligen med tadalafil 20 mg (medelviktskohort, ≥ 25 kg till <40 kg) eller 40 mg (tungviktskohort, ≥ 40 kg), och 18 patienter behandlades med placebo under 24 veckor. De vanligaste biverkningarna, som förekom hos ≥ 2 patienter som behandlades med tadalafil, var huvudvärk (29,4 %), övre luftvägsinfektion och

influenza (17,6 % vardera) och artralgi och näsblod (11,8 % vardera). Inga dödsfall eller allvarliga biverkningar rapporterades. Av de 35 pediatrika patienter som behandlades i den kortsiktiga, placebokontrollerade studien gick 32 in i den 24 månader långa långsiktiga öppna förlängningen och 26 patienter fullföljde uppföljningen. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

Okontrollerad farmakokinetisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrik studie med multipla ökande doser fick 19 patienter med en medianålder på 10,96 år [intervall 2,5 - 17 år] tadalafil en gång dagligen, under en öppen behandlingslängd på 10 veckor (period 1) och i upp till ytterligare 24 månader i en förlängning (period 2). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 8 patienter (42,1 %). Dessa var pulmonell hypertoni (21,0 %), virusinfektion (10,5 %) och hjärtsvikt, gastrit, feber, typ 1-diabetes mellitus, feberkramper, presynkope, krampanfall och ovariecysta (5,3 % vardera). Ingen patient avbröt på grund av biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos 18 patienter (94,7 %) och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (förekom hos ≥ 5 patienter) var huvudvärk, feber, viral övre luftvägsinfektion och kräkningar. Två dödsfall rapporterades.

Studie efter marknadsföring på pediatrika patienter (H6D-JE-TD01)

Säkerhetsdata samlades in under en observationsstudie efter marknadsföring i Japan som omfattade 391 pediatrika PAH-patienter (maximal observationsperiod på 2 år). Medelåldern för patienterna i studien var $5,7 \pm 5,3$ år, inklusive 79 patienter i åldern <1 år, 41 patienter i åldrarna 1 till <2 år, 122 patienter i åldrarna 2 till 6 år, 110 patienter i åldern 7 till 14 år och 39 patienter i åldrarna 15 till 17 år. Biverkningar rapporterades hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen av biverkningar (≥ 5 patienter) var pulmonell hypertoni (3,6 %); huvudvärk (2,8 %); hjärtsvikt och minskat antal trombocyter (2,0 % vardera); näsblod och övre luftvägsinfektion (1,8 % vardera); bronkit, diarré och onormal leverfunktion (1,5 % vardera); och gastroenterit, proteinförlorande gastroenteropati och ökat aspartataminotransferas (1,3 % vardera). Incidensen av allvarliga biverkningar var 12,0 % (≥ 3 patienter), inklusive pulmonell hypertoni (3,6 %), hjärtsvikt (1,5 %) och lunginflammation (0,8 %). Sexton dödsfall (4,1 %) rapporterades; inget var relaterat till tadalafil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter med erektil dysfunktion. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser.

Vid överdosering ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till eliminering av tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE08.

Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5).

Erektildysfunktion och benign prostatahyperplasi

När den sexuella stimuleringen frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erektion. Tadalafil har ingen effekt vid behandling av erektildysfunktion utan sexuell stimulering.

Effekten som uppstår vid hämning av PDE5 på cGMP i corpus cavernosum sker också i glatt muskulatur i prostatan, urinblåsan och de omgivande kärlen. Resultatet blir relaxering av kärl som ökar blodgenomströmning vilket kan vara den mekanism som reducerar symtomen vid benign prostatahyperplasi. Dessa kärl effekter kan kompletteras av inhibering av urinblåsans afferenta nervaktivitet och relaxering av glatt muskulatur i prostatan och urinblåsan.

Pulmonell arteriell hypertension

Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrade frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMPkoncentrationerna i lungkärlets glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärletsväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlets glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlet.

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har visat att tadalafil är en selektiv hämmare av PDE5. PDE5 är ett enzym som finns i glatt muskulatur i corpus cavernosum, vaskulär och visceral glatt muskulatur, skelettmuskel, blodplättar, njure, lunga och cerebellum. Tadalafil verkar kraftigare på PDE5 än på andra fosfodiesteraser. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE1, PDE2 och PDE4. Dessa enzymer finns i hjärta, hjärna, blodkärl, lever och andra organ. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE3, ett enzym som finns i hjärta och blodkärl. Denna selektivitet för PDE5 i förhållande till PDE3 är viktig, eftersom PDE3 är involverat i hjärtats kontraktilitet. Därtill är tadalafils verkan cirka 700 gånger större på PDE5 än på PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE7-PDE10.

Klinisk effekt och säkerhet

Erektildysfunktion

Tre kliniska studier genomfördes med 1 054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken tadalafil verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektildysfunktion och förmåga till ett tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erektion för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

Tadalafil har studerats i 16 kliniska studier, med totalt 3 250 patienter, i doser från 2 till 100 mg. I dessa studier inkluderades patienter med erektildysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-86 år) och etnisk grupp. Flertalet patienter hade haft erektildysfunktion i minst 1 år. I de primära effektstudierna med allmän patientgrupp rapporterade 81 % att tadalafil förbättrade erektionen jämfört med 35 % för dem som fick placebo. Patienter med erektildysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erektion efter intag av tadalafil (86 %, 83 % respektive 72 % för mild, måttlig respektive svår jämfört med 45 %, 42 % respektive 19 % med placebo). I de primära effektstudierna var 75 % av försöken till sexuellt umgänge lyckade hos patienter behandlade med tadalafil, jämfört med 32 % för dem som behandlades med placebo.

Tadalafil studerades initialt i 3 kliniska studier, med 853 patienter, i doser om 2,5, 5 och 10 mg en gång dagligen. I dessa studier inkluderades patienter med erektildysfunktion av varierande

svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-82 år) och etnisk grupp. I de två primära effektstudierna med allmän patientgrupp var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag 57 % och 67 % med tadalafil (5 mg) och 50 % med tadalafil (2,5 mg) jämfört med 31 % och 37 % för dem som behandlades med placebo. I studien på patienter med erektil dysfunktion sekundärt till diabetes var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till sexuellt umgänge 41 % och 46 % med tadalafil (5 mg) respektive (2,5 mg), jämfört med 28 % för dem som behandlades med placebo. Flertalet patienter i alla tre studierna hade svarat på tidigare behandling med PDE5-hämmare som intogs vid behov. I en senare studie randomiserades 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till tadalafil (5 mg) en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68 % för tadalafilpatienterna jämfört med 52 % av patienterna i placebogruppen.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil har studerats i 4 kliniska studier som alla pågick under 12 veckor och inkluderade över 1 500 patienter med tecken och symtom på benign prostatahyperplasi. Förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med tadalafil (5 mg) i de fyra studierna var -4,8, -5,6, -6,1 och -6,3 jämfört med -2,2, -3,6, -3,8 och -4,2 för placebo. Förbättringarna i International Prostate Symptom Score sågs så tidigt som första veckan. I en av studierna inkluderades tamsulosin 0,4 mg som aktiv jämförande substans, förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med tadalafil (5 mg), tamsulosin och placebo var -6,3, -5,7 respektive -4,2.

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna

En randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes på 405 patienter med pulmonell arteriell hypertension. Tillåten grundbehandling var bosentan (stabil underhållsdos på upp till 125 mg två gånger dagligen) och långtidsbehandling med antikoagulantia, digoxin, diuretika och syrgas. Mer än hälften (53,3 %) av patienterna i studien fick samtidigt behandling med bosentan.

Patienterna randomiserades till en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterna var minst 12 år gamla och hade en PAH som var idiopatisk, associerad med bindvävssjukdom, associerad med viktreducerande läkemedel, associerad med human immunbristvirus (HIV) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerade med operation för minst ett år sedan av medfödd atrieovenös shunt (till exempel ventrikelseptumdefekt, persisterande ductus arteriosus). Medelåldern på patienterna var 54 år (från 14 till 90 år) och de flesta patienterna var kaukasier (80,5 %) och kvinnor (78,3 %). Orsakerna till pulmonell arteriell hypertension (PAH) var huvudsakligen idiopatisk PAH (61,0 %) och PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom (23,5%). De flesta patienterna var i Världshälsoorganisationens (WHOs) funktionsklass III (65,2 %) eller II (32,1 %). Vid studiens start var medelvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) 343,6 meter.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 16. Det var endast tadalafil 40 mg som uppnådde den protokolldefinierade nivån för signifikans med en medianökning, efter placebojustering, av 6MWD med 26 meter ($p=0,0004$; 95 % KI: 9,5, 44,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 33 meter, 95 % KI: 15,2, 50,3). Förbättringen av gångsträckan visade sig efter 8 veckors behandling. Signifikant förbättring ($p<0,01$) i 6MWD visades vid vecka 12 när patienterna ombads förskjuta sitt intag av studieläkemedel för att reflektera dalvärdet för koncentrationen av aktiv substans. Resultatet var generellt konsekvent i alla subgrupper när det gäller ålder, kön, PAH etiologi och utgångsvärdet för WHO funktionsklass och 6MWD. Det placebojusterade medianvärdet för ökningen av 6MWD var 17 meter ($p=0,09$; 95 % KI: -7,1, 43,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 23 meter, 95 % KI: 2,4, 47,8) för de patienter som fick tadalafil 40 mg i tillägg till bosentan ($n=39$), och 39 meter ($p<0,01$, 95 % KI: 13,0, 66,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 44 meter, 95 % KI: 19,7, 69,0) för de patienter som bara fick tadalafil 40 mg ($n=37$).

Andelen patienter med förbättring av WHOs funktionsklass i vecka 16 var samma för gruppen som fick tadalafil 40 mg jämfört med placebogruppen (23 % jämfört med 21 %). Incidensen för klinisk

försämring i vecka 16 för patienter som behandlas med tadalafil 40 mg (5 %; 4 av 79 patienter) var mindre än i placebogruppen (16 %; 13 av 82 patienter). Förändringarna i Borgs dyspnéskala var små och icke-signifikanta för både placebo och tadalafil 40 mg.

Dessutom observerades förbättringar jämfört med placebo för tadalafil 40 mg i fysiken, kroppsliga funktioner, smärtor i kroppen, allmän hälsa, vitalitet och sociala funktioner i SF-36. Ingen förbättring observerades för områdena emotionell och mental hälsa i SF-36. Förbättringar jämfört med placebo observerades för tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) USA och UK indexvärden som består av rörlighet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag, ångest-/depressionskomponenter, och i den visuella analoga skalan (VAS).

Invasiv hemodynamik genomfördes på 93 patienter. Tadalafil 40 mg ökade hjärtminut-volymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mmHg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn.s/cm⁵) jämfört med studiens början ($p < 0,05$). Enligt analyser post hoc skilde sig förändringarna av de hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant från placebo.

Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtidsförlängningsstudie. Av dessa hade 311 patienter blivit behandlade med tadalafil i minst 6 månader och 293 i 1 år (median behandlingstid 365 dagar; intervall 2 dagar till 415 dagar). För de patienter där det finns data är överlevnadsfrekvensen 96,4 % vid 1 år. Dessutom tycks längden för 6-minuters gångsträcka och WHO-funktionsklass vara stabil för de som behandlats med tadalafil i 1 år.

Friska försökspersoner, som intog tadalafil 20 mg, uppvisade ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ställning (medelvärde för maximal reduktion 1,6/0,8 mm Hg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mm Hg) och ingen signifikant förändring i hjärtfrekvens.

I en studie för att bedöma tadalafilens påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafilens låga affinitet till PDE6 jämfört med PDE5. Baserat på det totala antalet studier var rapporter om förändringar i färgseendet sällsynta ($< 0,1$ %).

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafilens potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reduktion av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

Pediatrisk population

Pulmonell arteriell hypertoni hos barn

Totalt 35 pediatrika patienter med PAH i åldern 6 till <18 år behandlades i en 2-periods tilläggsstudie (utöver patienternas nuvarande endotelinreceptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) för att utvärdera tadalafilens effekt, säkerhet och PK. Under den 6 månader långa dubbelblinda perioden (period 1) fick 17 patienter tadalafil och 18 patienter fick placebo.

Administrerad tadalafildos baserades på patientens vikt vid screeningbesöket. Majoriteten av patienterna (25 (71,4 %) vägde ≥ 40 kg och fick 40 mg, medan resten (10 (28,6 %) vägde ≥ 25 kg till <40 kg och fick 20 mg. Det var 16 manliga och 19 kvinnliga patienter i denna studie. Medianåldern för den totala populationen var 14,2 år (från 6,2 till 17,9 år). Ingen patient i åldern <6 år inkluderades i studien. Etiologier för pulmonell arteriell hypertoni var övervägande IPAH (74,3 %) och PAH associerad med ihållande eller återkommande pulmonell hypertoni efter reparation av en medfödd

systemisk till pulmonell shunt (25,7 %). Majoriteten av patienterna var i WHO:s funktionsklass II (80 %).

Det primära syftet med period 1 var att utvärdera effekten av tadalafil jämfört med placebo för att förbättra 6MWD från baslinjen till vecka 24, utvärderat hos patienter ≥ 6 till <18 år som var utvecklingsmässigt kapabla att utföra ett 6MW-test. För den primära analysen (MMRM) var förändringen i LS (Standard Fel: SF) från baslinje till 24 veckor i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter för tadalafil och 37 (SE: 20,8) meter för placebo.

Dessutom, hos pediatrika patienter med PAH i åldern ≥ 2 till <18 år, användes en exponerings-respons-modell (ER) för att förutsäga 6MWD baserat på pediatrik exponering efter 20 eller 40 mg dagliga doser uppskattade med hjälp av en population PK-modell och en etablerad ER-modell för vuxna (H6D-MC-LVGY). Modellen visade svarslikhet mellan modellförutsagd och faktisk observerad 6MWD hos pediatrika patienter i åldern 6 till <18 år från studie H6D-MC-LVHV.

Det fanns inga bekräftade fall av klinisk försämring i någon av behandlingsgrupperna under period 1. Andelen patienter med förbättring i WHO:s funktionsklass från baslinjen till vecka 24 var 40 % i tadalafilgruppen jämfört med 20 % i placebogruppen. Dessutom observerades en positiv trend av potentiell effekt i tadalafil jämfört med placebogruppen i mätningar som NT-Pro-BNP (behandlingsskillnad: -127,4, 95 % KI, -247,05 till -7,80), ekokardiografiska parametrar (TAPSE: behandlingsskillnad 0,43, 95 % KI, 0,14 till 0,71, vänster kammare EI-systolisk: behandlingsskillnad -0,40, 95 % KI, -0,87 till 0,07, vänster kammare EI-diastolisk: behandlingsskillnad -0,17, 95 % KI, -0,43 till 0,09, 2 patienter med rapporterad perikardiell effusion från placebogruppen och ingen från tadalafilgruppen) och CGI-I (förbättrad i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Långsiktig förlängningsdata

Totalt 32 patienter från den placebokontrollerade studien (H6D-MC-LVHV) gick in i den öppna 2-åriga förlängningsperioden (period 2) under vilken alla patienter fick tadalafil i sin lämpliga vikt-kohortrelaterade dos. Det primära syftet med period 2 var att utvärdera den långsiktiga säkerheten för tadalafil.

Totalt fullföljde 26 patienter uppföljningen, under vilken tid inga nya säkerhetssignaler observerades. Klinisk försämring upplevdes hos 5 patienter; 1 hade nystartad synkope, 2 hade en ökning av dos endotelinreceptorantagonist, 1 fick tillägg av ny PAH-specifik samtidig behandling och 1 lades in på sjukhus för PAH-progression. WHO:s funktionsklass bibehölls eller förbättrades hos majoriteten av patienterna i slutet av period 2.

Farmakodynamiska effekter hos barn <6 år

På grund av begränsad tillgänglighet av farmakodynamiska mått och avsaknad av ett lämpligt och godkänt kliniskt effektmått hos barn yngre än 6 år, extrapoleras effekten i denna population baserat på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna.

Dosering och effekt av tadalafil har inte fastställts för barn under 2 år.

Duchennes muskeldystrofi

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7–14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6-minuters gångsträcka (6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor -51,0 meter (m) i placebogruppen, jämfört med -64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg-gruppen ($p = 0,307$) och -59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg-gruppen ($p = 0,538$). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförts för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje

med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) (C_{max}) uppnås efter en mediantid på 4 timmar efter intag. Farmakokinetiska studier har visat att tadalafil tabletter och oral lösning är bioekvivalenta baserat på AUC (0- ∞). Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil filmdragerad tablett påverkas inte av föda. Tadalafil kan sålunda tas oberoende av måltid. Födas påverkan på hastighet och grad av absorption av tadalafil oral suspension har inte undersökts. Följaktligen ska tadalafil oral suspension tas på fastande mage minst 1 timme före, eller 2 timmar efter måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos på 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption. För barn doserades tadalafil i kliniska studier och efter marknadsföring utan hänsyn till mat och utan säkerhetsproblem.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 77 l (medelvärde) vid steady state, vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

Metabolism

Tadalafil metaboliseras i huvudsak av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den viktigaste metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerad metabolitkoncentration.

Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 3,4 l/timme och medelvärdet för terminal halveringstiden är 16 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil är linjär vad beträffar tid och dos. För ett doseringsintervall på 2,5 till 20 mg till friska försökspersoner, ökar tadalafilexponeringen (AUC) proportionellt med dosen. Mellan 20 mg och 40 mg är exponeringsökningen mindre än proportionell. För tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen uppnås steady state plasmakoncentrationerna inom 5 dagar, och exponeringen är ungefär 1,5-faldig jämfört med den exponering som uppnås efter en engångsdos.

Populationsfarmakokinetik

Farmakokinetiken, som har bestämts på en population patienter med erektil dysfunktion, är likartad den som ses hos försökspersoner utan erektil dysfunktion.

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension som inte får samtidig bosentanbehandling, var medeleksponeringen av tadalafil vid steady-state 26 % högre efter 40 mg jämfört med hos friska frivilliga. Det finns ingen kliniskt relevant skillnad i C_{max} jämfört med friska frivilliga. Observationen tyder på en lägre clearance av tadalafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försökspersoner i åldern 19 till 45 år efter en dos på 10 mg. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

Njurinsufficiens

I kliniska, farmakologiska studier av försökspersoner med mild (kreatininclearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatininclearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försökspersoner i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser (5 mg till 20 mg) en ungefärlig fördubbling av tadalafil-exponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var $C_{\max}$ 41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

P.g.a. ökad tadalafil-exponering (AUC), begränsad klinisk erfarenhet, och saknad förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens

Tadalafil-exponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är begränsade. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns inga tillgängliga data om administrering en gång dagligen av tadalafil till patienter med försämrad leverfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh klass C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

Patienter med diabetes

Tadalafil-exponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner efter en 10 mg dos. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

Etnicitet

De farmakokinetiska studierna har inkluderat försökspersoner från olika etniska grupper, och det har inte identifierats några skillnader när det gäller exponeringen för tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

Kön

Det har inte observerats några kliniskt relevanta skillnader exponeringen på friska frivilliga kvinnor och män som fått engångsdos respektive flera doser av tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

Pediatrik population

Baserat på data från 36 pediatrika patienter med PAH i åldern 2 till <18 år, hade kroppsvikten ingen inverkan på clearance av tadalafil. AUC-värdena i alla pediatrika viktgrupper liknar de hos vuxna patienter vid samma dos. Kroppsvikt visade sig vara en prediktor för maximal exponering hos barn; på grund av denna vikteffekt är dosen 20 mg dagligen för pediatrika patienter ≥ 2 år och som väger <40 kg, och $C_{\max}$ förväntas likna det för pediatrika patienter som väger ≥ 40 kg som tar 40 mg dagligen. $T_{\max}$ för tabletten uppskattades till cirka 4 timmar och var oberoende av kroppsvikten. Halveringstiden för tadalafil uppskattades variera från 13,6 till 24,2 timmar för ett område på 10 till 80 kg kroppsvikt och visade inga kliniskt relevanta skillnader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ikke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som erhållit upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råttor var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råttor var AUC för beräknat, fri aktiv substans vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos människa efter en 20 mg dos.

Ingen försämring av fertiliteten observerades för han- och honråttor. Hos hundar, som fått tadalafil i 6 till 12 månader i doser på 25 mg/kg/dygn eller mera (vilket gav en exponering som var minst 3 gånger större [intervall 3,7 – 18,6] än den hos människa efter en 20 mg dos), regredierade sädeskanalens epitel, vilket resulterade i minskad spermatogenes hos några hundar. Se även avsnitt 5.1.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Povidon K-12
Krospovidon (typ B)
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talk
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna förpackas i aluminium/OPA/aluminium/PVC-blister eller i PVC/Aclar/PVC-aluminium-blister eller PVC/Aclar/PVdC/PVC KPMAX-aluminium-blister eller PVC/PVdC-aluminium-blister i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Tadalafil 1A Farma 5 mg: 14x1, 24x1, 28x1 och 84x1 filmdragerade tabletter.

Tadalafil 1A Farma 10 mg: 4x1, 12x1 och 24x1 filmdragerade tabletter.

Tadalafil 1A Farma 20 mg: 4x1, 8x1, 12x1, 24x1 och 56x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 53518
10 mg: 53519
20 mg: 53520

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-12-22
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-11-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-28