

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil Sandoz 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"präglad 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 Sandoz 5 mg, 10 mg och 20 mg filmdragerade tabletter:
Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män. För att tadalafil ska vara effektivt vid behandling av erektil dysfunktion, krävs sexuell stimulering.

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

Tadalafil Sandoz ska inte användas av kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Erektile dysfunktion 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 prövas. 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 erektil dysfunktion 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.

Särskilda patientgrupper

Äldre män

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Män med nedsatt njurfunktion

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).

Män med nedsatt leverfunktion

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 både 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).

Män med diabetes

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Tadalafil Sandoz tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 5 mg, 10 mg och 20 mg för 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 tillräddig. 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 förlorat synen 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 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 behandling med tadalafil

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).

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).

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.

Kardiovaskulär

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 antingen efter marknadsföring och / eller i kliniska prövningsstudier. 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.

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 hypotension 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).

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 och tidigare hörselnedsättning) 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). Daglig behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

Priapism och anatomisk deformation av penis

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-hämmare

Försiktighet bör iakttas när tadalafil förskrivs till patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol och erytromycin) eftersom en ökning av AUC för tadalafil har setts när läkemedlen kombineras (se avsnitt 4.5).

Tadalafil och andra behandlingar 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.

Tadalafil Sandoz 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

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för 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 tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat C_{max} . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol och grapefruktjuice, skall ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningarna 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.

Inducere av cytokrom P450

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värdet för enbart tadalafil (10 mg). Denna reduktion 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.

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 tadalafil dosen. 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 iakttas 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 farmakologiska studier undersöktes tadalafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, 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 mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, 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 symtom på BPH, identifierades inga nya biverkningar. En formell läkemedelsinteraktionsstudie som utvärderar effekten av tadalafil och 5-alfa-reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iaktas 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 etinylöstradiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

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.

Läkemedel för behandling av diabetes

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Tadalafil Sandoz ska inte användas av kvinnor.

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

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil 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

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>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		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, hjärklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytmi 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>				
	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>				
		Bröstmärta 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.

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 elimineringen 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). 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 erektil dysfunktion 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 kärleffekter kan kompletteras av inhibering av urinblåsans afferenta nervaktivitet och relaxering av glatt muskulatur i prostatan och urinblåsan.

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

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

I en studie för att bedöma tadalafils påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafils 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 tadalafils 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 reducering 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.

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.

I en 12-veckors studie på 186 patienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektildysfunktion sekundärt till ryggmärgsskada, förbättrade tadalafil den erektila funktionen signifikant, vilket ledde till att patienterna som behandlades med tadalafil 10 eller 20 mg (flexibel dos, vid behov) i genomsnitt hade 48 % lyckosamma försök per individ jämfört med 17 % av de placebobehandlade patienterna.

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 erektildysfunktion 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 radomiserades 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till tadalafil 5 mg en gång dagligen jämfört med

placebo. Medelvärde per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68% för tadalafil patienterna jämfört med 52% av patienterna i placebogrupper.

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.

En av dessa studier utvärderade förbättring hos patienter med både erektil dysfunktion och tecken och symtom på benign prostatahyperplasi. Förbättring av erektil funktion mätt med International Index of Erectile Function och totala International Prostate Symptom Score i denna studie var 6,5 respektive -6,1 med tadalafil (5 mg) jämfört med 1,8 respektive -3,8 med placebo. Den genomsnittliga andelen lyckade försök per individ var 71,9 % med tadalafil (5 mg) jämfört med 48,3 % för de placebobehandlade patienterna.

En öppen förlängning till en av studierna utvärderade om effekten bibehölls, studien visade att den förbättring av totala International Prostate Symptom Score som noterades efter 12 veckor bibehölls upp till ytterligare 1 år vid behandling med tadalafil (5 mg).

Pediatrik population

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 placebogrupper, 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 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil kan sålunda tas oberoende av 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.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 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

Medelvärde för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för terminal halveringstiden är 17,5 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. I dosområdet 2,5 mg till 20 mg till friska försökspersoner ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

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

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. 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 tadalafilexponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var $C_{\max}$ 41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

Leverinsufficiens

Tadalafilexponeringen (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. Det finns inga tillgängliga data om administrering en gång dagligen av tadalafil till patienter med försämrad leverfunktion. Om tadalafil förskrivs för administrering en gång dagligen bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

Patienter med diabetes

Tadalafilexponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke 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 råtta var AUC för beräknad, 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
Natriumlaurilsulfat
Povidon K-12
Krospovidon (typ B)
Natriumstearyl fumarat

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 PVC/Aclar/PVC-aluminium-blister eller PVC/Aclar/PVdC/PVC KPMAX-aluminium-blister eller PVC/PVdC-aluminium-blister i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Tadalafil Sandoz 5 mg: 14x1, 28x1 och 84x1 filmdragerade tabletter.

Tadalafil Sandoz 10 mg: 4x1, 12x1, 24x1, 36x1 och 48x1 filmdragerade tabletter.

Tadalafil Sandoz 20 mg: 2x1, 4x1, 5x1, 8x1, 10x1, 12x1, 24x1, 36x1, 48x1 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 57848
10 mg: 57849
20 mg: 57850

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-07-06
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-11-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-28