

1. LEGEMIDLETS NAVN

Avarante Reseptfri 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 119 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

En lysegul, rund, bikonveks filmdrasjert tablett, merket med 'M' på den ene siden av tablett og 'TL3' på den andre siden. Diameteren på tablett er omtrent 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Avarante Reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 10 mg tablett tatt minst 30 minutter før forventet seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én tablett per dag.

Avarante Reseptfri 10 mg tabletter anbefales ikke til kontinuerlig daglig bruk. Menn som forventer å bruke dette legemidlet ofte (dvs. minst to ganger per uke) bør diskutere med legen om dosering én gang daglig med laveste dose tadalafil, vil være mer hensiktsmessig.

Pasienter skal informeres om at Avarante Reseptfri kanskje må tas en rekke ganger ved ulike anledninger (maksimalt én 10 mg tablett daglig), før de kan oppnå en ereksjon av penis som er tilfredsstillende for seksuell aktivitet. Pasienter bør rådes til å snakke med lege, dersom 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering hos eldre pasienter er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 10 mg maksimal anbefalt dose. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert de som gjennomgår hemodialyse) bør rådes til å snakke med legen før de tar Avarante Reseptfri (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose av Avarante Reseptfri er 10 mg. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er begrensede kliniske data vedrørende sikkerheten til tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør snakke med legen før bruk av Avarante Reseptfri. Det er ingen tilgjengelige data om bruk av doser høyere enn 10 mg tadalafil til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med diabetes

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til personer med diabetes.

Pediatrisk populasjon

Avarante Reseptfri er ikke indisert til personer under 18 år.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Avarante Reseptfri kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tadalafil er vist å forsterke den hypotensive effekten av nitrater, hvilket stemmer overens med dets kjente effekter på nitrogenoksid/syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-veien (se pkt. 5.1), og samtidig inntak med nitrogenoksiddonorer (som amylnitritt, nikorandil eller molsidomin) eller noen form for nitrater er derfor kontraindisert (se pkt. 4.5).

Avarante Reseptfri må ikke brukes hos menn med hjertesykdom der seksuell aktivitet frarådes (se pkt. 4.4).

Avarante Reseptfri er kontraindisert hos følgende grupper av pasienter med kardiovaskulær sykdom, og som ikke ble inkludert i kliniske studier:

- pasienter som har hatt hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 månedene,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt hjerneslag i løpet av de siste 6 månedene.

Avarante Reseptfri er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av PDE5-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer som riociguat, er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Avarante Reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Avarante Reseptfri er ikke indisert til bruk hos menn uten erektil dysfunksjon.

Avarante Reseptfri er ikke indisert til bruk hos menn under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at ereksjonsproblemer kan være et tegn på en annen medisinsk tilstand som hjertesykdom, hypertensjon, diabetes eller depresjon. Pasienter bør også informeres om at det er en viss risiko for hjerteproblemer assosiert med seksuell aktivitet. Alle menn med erektil dysfunksjon bør rådes til å snakke med lege så snart som mulig for å få en klinisk gjennomgang av potensielt underliggende tilstander og risikofaktorer knyttet til erektil dysfunksjon (ED).

Pasienter skal rådes til å snakke med lege dersom symptome på ED ikke har forbedret seg etter bruk av Avarante Reseptfri ved flere påfølgende anledninger, eller hvis erektil dysfunksjon forverres.

Tadalafil har vasodilatoriske egenskaper, hvilket medfører en mild og forbigående reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1) og forsterker den hypotensive effekten av nitrater eller nitrogenoksiddonorer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Det er ikke kjent om Avarante Reseptfri har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære risikofaktorer

Pasienter med allerede eksisterende kardiovaskulær sykdom og/eller risikofaktorer bør informeres om den potensielle hjerterisikoen forbundet med seksuell aktivitet.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert hjerteinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, hjerneslag, transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi er rapportert ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Flesteparten av disse pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse hendelsene er direkte relatert til disse risikofaktorene til Avarante Reseptfri, til seksuell aktivitet, eller til en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Samtidig bruk med alfablokkere

Hos pasienter som tar alfablokkere, kan samtidig administrering av Avarante Reseptfri føre til symptomatisk hypotensjon hos noen pasienter (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av tadalafil og doksazosin anbefales ikke.

Syn

Tilfeller av synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs korioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION er rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av observasjonsdata på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Da dette kan være aktuelt for alle pasienter som eksponeres for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta tadalafil og kontakte lege umiddelbart, dersom plutselige synsforstyrrelser, nedsatt syn og/eller synsforvrengning skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap er rapportert etter bruk av tadalafil. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere hørselstap), bør pasienter rådes til å slutte å ta Avarante Reseptfri og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert de som gjennomgår hemodialyse) kan ha økt tadalafileksponering (AUC), derfor bør en lege konsulteres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for administrasjon av enkeltdoser av tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal derfor rådes til å snakke med lege før de tar Avarante Reseptfri.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer, bør oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det føre til vevsskader i penis og medføre permanent impotens.

Hvis en pasient har anatomisk deformert penis (f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller tilstander som gjør dem disponert for priapisme (f.eks. sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi), bør lege konsulteres før bruk av Avarante Reseptfri.

Samtidig bruk med CYP3A4-hemmere

Økt tadalafileksponering (AUC) er observert ved samtidig bruk av tadalafil og potente CYP3A4-hemmere. Pasienter som tar potente CYP3A4-hemmere inkludert ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin bør rådes til å snakke med lege før bruk av Avarante Reseptfri (se pkt. 4.5).

Pasienter bør unngå å drikke grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

Avarante Reseptfri og andre behandlinger av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter skal informeres om å ikke bruke Avarante Reseptfri sammen med disse legemidlene.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble utført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, som angitt nedenfor. For studiene der kun doser med 10 mg tadalafil ble brukt, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), økte tadalafil (10 mg) eksponering (AUC) 2 ganger og C_{max} med 15 %, i forhold til

AUC- og $C_{\max}$ -verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) økte tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) 4 ganger og $C_{\max}$ med 22 %. Ritonavir, en proteasehemmer (200 mg to ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, økte tadalafil (20 mg) eksponering (AUC) 2 ganger uten endringer i $C_{\max}$. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, bør det utvises forsiktighet ved samtidig administrering med andre proteasehemmere, som sakinavir, og andre CYP3A4-hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, da de forventes å øke plasmakonsentrasjonen av tadalafil (se pkt. 4.4). Forekomsten av bivirkningene oppført i pkt. 4.8 kan følgelig øke. Pasienter som tar potente CYP3A4-hemmere bør rådes til å konsultere lege før de tar tadalafil (se pkt. 4.4).

Transportproteiner

Rollen til transportproteiner (for eksempel p-glykoprotein) ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensial for legemiddelinteraksjoner mediert av hemming av transportproteiner.

Cytokrom P450-induktorer

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å redusere effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Andre CYP3A4-induktorer som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin kan også senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekten av nitrater. Administrasjon av Avarante Reseptfri til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie der 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingvalt nitroglyserin til forskjellige tider, varte interaksjonen i over 24 timer, men var ikke lenger detekterbar 48 timer etter den siste tadalafil dosen. Dersom en pasient som bruker en hvilken som helst dose tadalafil, trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitratbehandlingen igangsettes.

Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Nikorandil og molsidomin (nitrogenoksid-donorer)

Nikorandil og molsidomin har en virkningsmekanisme som ligner på nitrater og har dermed potensial for hypotensive effekter som ligner på nitrater og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Bruk med alfablokkere

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtrykksreduserende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer i minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Samtidig behandling med tadalafil og doksazosin anbefales ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer, ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Det skal imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Det anbefales at pasienter konsulterer lege før de tar tadalafil, dersom de bruker andre alfablokkere.

Bruk med antihypertensiva

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin-II reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin-II reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i

noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok flere antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling relaterte seg til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasienter med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere - se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra kliniske fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en systemisk blodtrykkssenkende tilleggseffekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat og PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI) ikke er gjennomført, bør pasienten rådes til å konsultere lege før bruk av tadalafil.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologisk studie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten er liten og ikke av klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes ved samtidig administrering av disse legemidlene.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil er vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan ventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring den kliniske betydningen.

Alkohol

Alkoholkonsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før 2 timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke den gjennomsnittlige blodtrykksreduksjonen forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol [vodka] til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppstod med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av cytokrom P450

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller aktivering av clearance av legemidler som metaboliseres ved isoformene av CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller aktiverer CYP450 isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen klinisk signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirket heller ikke endring i protrombintid induisert av warfarin.

Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Avarante Reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Avarante Reseptfri under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tadalafil i melk. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Avarante Reseptfri skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

For hunder er det sett effekter som kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at det ikke er sannsynlig at disse effektene gjelder for mennesker, selv om redusert spermkonsentrasjon er sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Avarante Reseptfri har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Pasientene bør likevel være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Avarante Reseptfri før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene sett hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi, var hodepine, dyspepsi, ryggsmarter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose tadalafil. Bivirkningene som ble rapportert var forbigående og vanligvis milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med tadalafil tatt én gang daglig, inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8 022 pasienter på tadalafil og 4 422 pasienter på placebo), ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Overfølsomhetsreaksjoner	Angiødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemisk anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Tåkesyn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokk, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs korioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørseltap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikkellarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , Hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspne, epistakse		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominalmerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, penisblødning, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ødem i ansikt ² , plutselig hjertedød ^{1,2}	

¹ De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

² Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

³ Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en lett forhøyet forekomst av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglige doser tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG-forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år er begrenset. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov for behandling av erektil dysfunksjon, ble diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til behandling av benign prostatahyperplasi, ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opptil 100 mg er gitt til pasienter med erektil dysfunksjon. Observerte bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i avslapning av glatt muskulatur og tilstrømning av blod inn i penisvevet, og gir derved en ereksjon. Tadalafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svamplegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent overfor PDE5 enn andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1 054 pasienter som var hjemme for å definere tidsrammen for responsiviteten ved behovsbehandling med tadalafil. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter behandling, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter behandling.

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil 10 mg på spermatogenesis (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil i doser på 2 til 100 mg har blitt evaluert i 16 kliniske studier som involverte 3 250 pasienter, inkludert pasienter med erektil dysfunksjon av forskjellig alvorlighetsgrad (mild, moderat, alvorlig), etiologi, alder (fra 21-86 år) og etnisitet. De fleste pasienter rapporterte erektil dysfunksjon av minst 1 års varighet. I de primære effektstudiene av generelle populasjoner rapporterte 81 % av pasientene at tadalafil forbedret ereksjonen deres, sammenlignet med 35 % for placebo. Dessuten rapporterte pasienter med erektil dysfunksjon av alle alvorlighetsgrader forbedret ereksjonsevne mens de tok tadalafil (86 %, 83 % og 72 % for henholdsvis mild, moderat og alvorlig, sammenlignet med 45 %, 42 % og 19 % for placebo). I de primære effektstudiene var 75 % av samleieforsøkene vellykkede hos pasienter behandlet med tadalafil sammenlignet med 32 % for placebo.

I en 12-ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade viste tadalafil signifikant bedring av erektil dysfunksjon. Dette resulterte i en gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling hos pasientene med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) på 48 % sammenlignet med 17 % for placebo.

Pediatrisk populasjon

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble

gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7-14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblindet periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker -51,0 meter i placebogruppen, sammenlignet med -64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og -59,1 meter i gruppen tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene om sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrik DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås etter en mediantid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan Avarante Reseptfri tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) visste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbinding påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen forekommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5, og forventes derfor ikke å være klinisk aktiv ved observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i feces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dose. Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) for tadalafil proporsjonalt med dosen. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 døgn med dosering av tadalafil én gang daglig.

Farmakokinetikken, undersøkt med hensyn til populasjon, hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos individer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre), hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier blant personer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafil-eksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administrering av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasienter med pågående hemodialyse var $C_{\max}$ 41 % høyere enn hos friske individer.

Hemodialyse bidrar ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Nedsatt leverfunksjon

Tadalafil-eksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske personer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten av tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risikoer fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med diabetes

Tadalafil-eksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som ble gitt opp til 1 000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt virkestoff ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC for mennesker ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, ble det observert regresjon av det seminiferøse tubulære epitelet som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Povidon (K-25)

Natriumlaurylsulfat

Poloksamer

Laktose

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Laktose
Hypromellose (15cP)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC-aluminium blisterpakninger med 2, 4 eller 8 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Hagaløkkveien 26
1383 Asker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 24-16102

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. oktober 2025

10. OPPDATERINGSDATO

31.10.2025