

Adcirca

M R F**Lilly**

Filmdragerad tablett 20 mg

(orange, mandelformad tablett, märkt "4467" på ena sidan)

Medel mot pulmonell arteriell hypertension

Aktiv substans:

Tadalafil

ATC-kod:

G04BE08

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 23 mars 2017*

Indikationer

ADCIRCA är indicerat till vuxna för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III, för att förbättra ansträngningskapaciteten. Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och vid PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna.

Allvarlig hypotoni (< 90/50 mm Hg)

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

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension.

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.

Dosering

Behandling skall påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH.

Dosering

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

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter

Nedsatt njurfunktion

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.

Nedsatt leverfunktion

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet av patienter med mild till måttlig levercirrhos (Child-Pugh Class A och B) med en engångsdos på 10 mg, kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ADCIRCA för en pediatrik population har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik.

Administreringsätt

ADCIRCA ska administreras oralt.

Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär påverkan

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 starkt nedsatt vänsterkammarmfunktion
- Patienter med livshotande arrytmier
- Patienter med symtomatisk 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 pulmonellt 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 vissa 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 använder alfa-(1)-receptorblockerare, kan samtidig användning av ADCIRCA leda till symtomgivande sänkning av blodtrycket hos vissa patienter. Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av tadalafil och andra PDE5-hämmare. Analyser av observationsdata tyder 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 om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta ADCIRCA och rådfråga läkare omedelbart. 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 och tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

Nedsatt njur- och leverfunktion

P.g.a ökad exponering för tadalafil (AUC), liten klinisk erfarenhet och ingen möjlighet att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till personer med gravt nedsatt njurfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats 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 skall 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 skall 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.

För patienter med samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol eller ritonavir, rekommenderas inte tadalafil.

Behandling av erektil dysfunktion

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

Prostacyclin och dess analoger

Effekt och säkerhet av tadalafil administrerat tillsammans med prostacyclin 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.

Laktos

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

Interaktioner

Effekter av andra substanser på tadalafil

Cytocrome P450 hämmare

Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)

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), 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%-ig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en minskning av C_{max} med 30 %.

Cytocrome P450 inducerare

Endotelin-1 receptor antagonist (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. Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1 receptor antagonist har inte studerats.

Antibiotika (t.ex. rifampicin)

En CYP3A4-inducerare, 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 dos).

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. Interaktionen varade i mer än 24 timmar och kunde inte detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil dosen. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater.

Antihypertensiva medel (inklusive kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg dagligen och 20 mg som en engångsdos) ökar påtagligt den blodtryckssänkande effekten av detta alfa-receptorblockerande medel. Effekten varar minst 12 timmar och kan vara symtomgivande, innefattande synkope. Denna kombination rekommenderas därför inte.

Dessa effekter observerades inte med alfuzosin eller tamsulosin i interaktionsstudier som utförts på ett begränsat antal friska försökspersoner.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafils (10 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. Hos patienter som tog flera antihypertensiva läkemedel och vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, jämfört med de

patienter som hade ett väl kontrollerat blodtryck, där blodtryckssänkningen var minimal och jämförbar med effekten hos friska personer. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för doxazosin, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse.

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.

Alkohol

Alkoholkoncentrationen påverkades inte av samtidig tadalafil-tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen efter samtidigt intag av alkohol. 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. Tadalafil (10 mg) förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)

När 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.

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 inte heller 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.

Orala antikonceptionsmedel

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.

Terbutalin

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.

Graviditet

Kategori B:1.

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med tadalafil. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

Amning

Grupp IVa.

Farmakodynamiska/toxikologiska data från djurförsök visar att tadalafil utsöndras i modersmjölk. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. ADCIRCA bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter som kan tyda på försämrad fertilitet har iakttagits hos hundar. Två kliniska studier tyder på att denna effekt är osannolik hos människa, även om en minskning av spermiekoncentrationen sågs hos vissa män.

Trafik

ADCIRCA har 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 dock känna till hur de reagerar på ADCIRCA, innan de kör bil eller handhar maskiner.

Biverkningar

Sammanställning av biverkningsprofilen

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 ADCIRCA för behandling av PAH, behandlades totalt 323 patienter med ADCIRCA 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 (ADCIRCA 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 ADCIRCA. 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 data från den placebo-kontrollerade huvudstudien för ADCIRCA.

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
Immunsystemet				
	Överkänslighetsreaktion ⁵			Angioneurotiskt ödem
Centrala och perifera nervsystemet				
Huvudvärk ⁶	Synkope Migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
Ögon				
	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsocklusion, synfältsdefekter
Öron och balansorgan				
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
Hjärtat				
				Instabil angina

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
	Hjärtklappning ^{2,5}	Plötslig hjärtdöd ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		pectoris, ventrikulär arrytmi, hjärtinfarkt ²
Blodkärl				
Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Nasofaryngit (inkluderande nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
Magtarmkanalen				
Illamående, dyspepsi (inkluderande buksmärta/besvär ³)	Kräkning, gastroesofagial reflux			
Hud och subkutan vävnad				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhydrosiss (svettningar) 5		Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
Myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna (inkluderande obehag i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Ökad uterin blödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermia		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.

(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, buksmärta 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 till 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 placebo-kontrollerad huvudstudien för ADCIRCA.

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

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 skall sedvanliga

understödjande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tadalafil är en potent och selektiv hämmare av fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrad frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMP-koncentrationerna i lungkärlens glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärlsväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlens glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlen.

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 för PDE5 än för PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens för PDE5 än för PDE7-PDE10.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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 aterievenös 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 WHO's funktionsklass i vecka 16 var samma för gruppen som fick tadalafil 40 mg jämfört med placebogrupperna (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 placebogrupperna (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 hjärtminutvolymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mm Hg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn.s/cm²) jämfört med studiens början ($p < 0,05$). Enligt analyser post hoc var förändringarna av de hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant skilda från placebo.

Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtids förlängningsstudie. 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 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 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 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.

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 ($p = 0,307$) och 59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). 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 ADCIRCA, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av pulmonell arteriell hypertension.

Farmakokinetik

Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) (C_{max}) uppnås efter en mediantid på 4 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. ADCIRCA kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

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 övervägande 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 vid steady state och medelvärdet för terminal halveringstid 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

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

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension som inte får samtidig bosentanbehandling, var medelektionen 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.

Speciella 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 10 mg dos. 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 på 5-20 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.

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

Leverinsufficiens

Tadalafilexponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Class A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. 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. Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

Patienter med diabetes

Tadalafilexponeringen (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.

Ras

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.

Prekliniska uppgifter

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 råttor 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.

Innehåll

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt:

1 filmdragerad tablett innehåller 233 mg laktos (som monohydrat).

Filmdragerad tablettkärna: Laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Filmdragering: Laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), talk.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Tadalafil

Miljörisk: Användning av tadalafil har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Tadalafil bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Tadalafil har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

ENVIRONMENTAL RISK CLASSIFICATION

Predicted Environmental Concentration (PEC)

$$\begin{aligned}
 \text{PEC } (\mu\text{g/L}) &= (A \times 1000000000 \times (100 - R)) \div (365 \times P \times V \times D \times 100) \\
 &= 0,0000015 \times A \times (100 - 0) \\
 &= 0,0000015 \times 207603 \times 100 \\
 &= 0,0031 \mu\text{g/L}
 \end{aligned}$$

Where:

A = 20,7603 kg (total amount sold in Sweden in 2015, data from IMS Health). This number is not adjusted for metabolism.

R = 0% removal rate in a sewage treatment plant

P = 9000000 population of Sweden

V = 200 L of wastewater per capita per day (ECHA 2016)

D = 10, dilution of wastewater by surface water flow (ECHA 2016)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Species	Study Description and Results	Study Number	Guideline
<i>Algae Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 hour exposure Average specific growth rate: EC50growth rate: >1200 µg/L NOECgrowth rate: 1200 µg/L Yield*:	1982.6290 (2008)	OECD 201

	EC50yield: >1200 µg/L NOECyield: 300 µg/L		
Crustacean <i>Daphnia magna</i> (acute)	48 hr immobilization EC50: >2000 µg/L NOEC: 2000 µg/L	303/687 (1995)	OECD 202
Crustacean <i>Daphnia magna</i> (chronic)	Full Life-Cycle Toxicity Test (21 days), reproduction, survival, growth NOEC: 480 µg/L	1982.6284 (2008)	OECD 211
Fish, Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) (acute)	96 hr acute toxicity LC50: >2100 µg/L NOEC: 2100 µg/L	F00999 (2009)	FDA 4.11
Fish, Fathead Minnows (<i>Pimephales promelas</i>) (chronic)	Early Life Stage Toxicity Test (embryo + 28 days post hatch) NOEC: 1200 µg/L	1982.6283 (2008)	OECD 210

Abbreviations: EC50 = median effective concentration, LC50 = median lethal concentration, NOEC = no-observed-effect concentration.

*While endpoints derived for yield (biomass) are included, only growth rate endpoints will be considered for classification, since growth rate is the preferred observational endpoint (ECHA Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.7b 2016).

Calculation of PNEC

$$\text{PNEC} = 480 \mu\text{g/L} \div 10$$

$$\text{PNEC} = 48 \mu\text{g/L}$$

The PNEC was calculated from the NOEC of the most sensitive species, daphnia, divided by an assessment factor of 10. An assessment factor of 10 was used since chronic data are available for algae, crustaceans and fish.

PEC/PNEC Ratio

$$\text{PEC/PNEC} = 0,0031 \div 48 = 0,00006$$

The PEC/PNEC ratio of less than 0.1 justifies the phrase "Use of tadalafil has been considered to result in insignificant environmental risk."

DEGRADATION CLASSIFICATION

Biotic Degradation

Ready degradability:

Tadalafil has not been tested for ready biodegradability. However, tadalafil is assumed to be not readily biodegradable given the

small amount of $^{14}\text{CO}_2$ evolved (~5% of applied radioactivity) when ^{14}C -tadalafil was incubated with sewage sludge for 85 days (Study 1982.6287, OECD 302A, a test of inherent degradability).

Inherent degradability:

Tadalafil is transformed (DT50 = 9 days) to more polar hydroxylated metabolites when incubated with activated sewage sludge under aerobic conditions (SCAS test, modified from OECD 302A; Study 1982.6287).

Simulation study:

Tadalafil was transformed in two water-sediment systems in which radiolabelled tadalafil was incubated under aerobic conditions for 108 days (OECD 308; Study 1982.6288). Parent tadalafil disappeared from the overlying water with a DT50 of approximately 4 days. Dissipation of tadalafil was due to partitioning to sediment and to primary and ultimate degradation. The sediment was extracted three times with solvent systems of varying polarity (1. Acetonitrile, 2. Acetonitrile:water 80:20, 3. Acetonitrile:water:hydrochloric acid 80:20:0.1 v:v) and the pooled extract was characterized for parent and transformation products. By the end of the study, several polar transformation products were observed and 1,8% and 3,4% of the applied radioactivity evolved as $^{14}\text{CO}_2$ over the 108 day study. Approximately 25% and 30% of the radioactivity could not be extracted from the sediment. The calculated half-lives for dissipation of tadalafil from the whole system (via degradation and irreversible binding to sediment) were 70 and 117 days.

Abiotic Degradation

Tadalafil is stable with respect to hydrolysis (OECD 111; Study 1982.6281). Based on the lack of observed degradation in the

algae toxicity study (Study 1982.6290) under continuous light conditions for 72 hours, tadalafil is stable with respect to photolysis.

Justification of the degradation phrase:

Tadalafil disappeared from water sediment systems with half-lives of 70 and 117 days and there was evidence of biotransformation and mineralization. Therefore, the degradation phrase “Tadalafil is slowly degraded in the environment” is based on the fate in water-sediment systems.

Bioaccumulation

Partition coefficient:

The octanol/water partition coefficient of 2,32 was determined using an HPLC correlation method (EEC Method A8, Study 303/688). As tadalafil has no ionizable groups, this value is appropriate over an environmentally relevant range of pH. As the $\log K_{ow}$ is less than 3 and the compound is subject to extensive metabolism, tadalafil is not expected to bioaccumulate in biotic tissues.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The octanol-water partition coefficient is less than 4, justifying the use of the phrase “Tadalafil has low potential for bioaccumulation.”

Excretion (metabolism)

In humans, tadalafil is transformed into metabolites that are at least 45 times less potent based on *in vitro* phosphodiesterase 5 inhibition. Based on quantification of residue excretion in humans, one-third, at most, of the total dose is excreted as tadalafil. Thus, human metabolism can be estimated to reduce the amount of tadalafil that reaches the sewage treatment facility by at least

two-thirds. For this risk assessment, however, a worst-case total residues approach will be taken; that is, tadalafil and its human metabolites will be considered to have the same activity.

PBT/vPvB ASSESSMENT

Although a bioconcentration factor has not been empirically determined, tadalafil is not considered bioaccumulative because the log octanol-water partition coefficient value is less than 4 and because tadalafil is subject to metabolism. The chronic aquatic NOEC values are all greater than 10 µg/L. The effects of tadalafil in mammals have been summarized elsewhere. The pharmacological target of tadalafil in mammals is not a hormone receptor. Because tadalafil does not meet the criteria for bioaccumulative or toxicity, it is not considered to be PBT or vPvB.

References

- ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation. Version 3.0
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements
- Eli Lilly and Company Safety Data Sheet. 04 November 2015.
Cialis®. <http://ehs.lilly.com/msds/Cialis.pdf>
- Study 1982.6287. 2008. [¹⁴C]Tadalafil (¹⁴C-LY450190) - Determination of the Inherent Biodegradability and Adsorption by the SCAS Test, Modified from OECD Guideline 302A. Eli Lilly and Company.
- Study 1982.6281. 2008. Determination of the Abiotic Degradation of Tadalafil (LY450190) by Hydrolysis at Three Different pH Values Following OECD Guideline 111. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6290. 2008. Tadalafil (LY450190) – 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6288. 2008. [¹⁴C]Tadalafil ([¹⁴C]LY450190) - Aerobic Transformation in Aquatic Sediments Systems Following OECD Guideline 308. Eli Lilly and Company.

Study F00999. 2009. Pilot Study on the Toxicity of LY450190 to Rainbow Trout in a 96-hr Static Toxicity Test System. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6283. 2008. Tadalafil (LY450190) – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, (*Pimephales promelas*), Following OECD Guideline #210. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6284. 2008. Tadalafil (LY450190) – Full Life Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211. Eli Lilly and Company.

Study 303/687 (Number K20701, Report WPT/94/309). 1994. The Acute Toxicity of GF196960X to *Daphnia magna*. Glaxo.

Study 303/688 (Number K20701, Report WPT/94/309). 1994. GF19696X Determination of Partition Coefficient. Glaxo.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg (orange, mandelformad tablett, märkt "4467" på ena sidan)

56 tablett(er) blister, 4633:26, F