

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 87 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lys oransjegule og mandelformede tabletter, merket "C 2 ½" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Tadalafil Lilly er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

Generelt er anbefalt dose av Tadalafil Lilly 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes.

Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av Tadalafil Lilly (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Lilly være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg. Et daglig doseringsregime er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose Tadalafil Lilly er 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Tadalafil Lilly i den pediatrike populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Lilly er tilgjengelig som 2,5, 5, 10 og 20 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-synteseveie. Bruk av Tadalafil Lilly er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat. (se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- 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 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil Lilly er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga av non-arterittisk iskemisk fremre optikusneuropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se punkt 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Lilly

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt 4.3).

Evaluering av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om Tadalafil Lilly har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til Tadalafil Lilly, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling, bør hensiktsmessig klinisk vurdering ta hensyn til en mulig dosejustering av blodtrykksbehandlingen.

Samtidig bruk av Tadalafil Lilly og alfa₁-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere. Analyser av data fra observasjonsstudier tyder på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se punkt 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, medfører at daglig dosering av Tadalafil Lilly ikke er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risiki før en eventuell Tadalafil Lilly-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil Lilly bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Tadalafil Lilly til pasienter som anvender potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafileksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om ikke å ta Tadalafil Lilly i slike kombinasjoner.

Laktose

Tadalafil Lilly inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, se nedenfor. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet

tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4). Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensiale for legemiddelinteraksjoner mediert av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

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 nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan 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 effekt av nitrater. Administrasjon av Tadalafil Lilly til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med Tadalafil Lilly (2,5 mg – 20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

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

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekt 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, beta-blokkere 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 multiple 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 pasientene 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 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 additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt 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 med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see 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. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

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 klinisk betydning.

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 ko-administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall 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 oppsto 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 signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

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

Tadalafil Lilly er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til 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 en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Lilly ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Lilly skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon har blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil Lilly 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. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Tadalafil Lilly før bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkninger hos pasienter som bruker Tadalafil Lilly til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, ryggsmerte og myalgi, der forekomsten økte med økende dose Tadalafil Lilly. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med Tadalafil Lilly tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på Tadalafil Lilly og 4422 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope,

			forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi
<i>Øyesykdommer</i>			
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerter	Synsfeltforandring, hevelse av øyeløkkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			
		Tinnitus	Plutselig hørselstap
<i>Hjertesykdommer¹</i>			
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, utabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²
<i>Karsykdommer</i>			
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
	Nesetetthet	Dyspne, neseblødning	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			
	Rygg smerter, myalgi, smerter i ekstremiteter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			
		Hematuri	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
		Brystmerter ¹ ,	Ansiktødem ² ,

		perifert ødem, fatigue	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 insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering 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, var diaré rapportert hyppigere i 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem 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, legemidler til bruk 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 relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer 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 svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4 enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er

> 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til 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 i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter som var hjemme for å definere tidsrammen for responsiviteten til Tadalafil Lilly ved behov. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter dosering, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter dosering.

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 Lilly 10 mg på spermatogenesisen (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 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig ble initielt undersøkt i 3 kliniske studier med 853 pasienter, inkludert pasienter i varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for Tadalafil Lilly 5 mg og 50 % for Tadalafil Lilly 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling henholdsvis 41 og 46 % for Tadalafil Lilly 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse 3 studiene var respondere til tidligere behandling ved behov med PDE5-inhibitorer. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-inhibitorer randomisert til Tadalafil Lilly 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk Tadalafil Lilly sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

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

Pediatrik 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 dobbeltblind 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 vedrørende 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 Lilly i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende "Paediatric Investigation Plan (PIP)" for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende 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 Tadalafil Lilly tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste 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. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer 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. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de 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 faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, 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.

Nyresvikt

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

Leversvikt

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

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

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i rotter av hann- eller hunnkjønn. 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, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat,
krysskarmellosenatrium,
hydrokxypropylcellulose,
cellulose, mikrokrySTALLINSK,
natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat.

Filmdrasjering

laktosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioksid (E171),
jernoksid gul (E172),
jernoksid rød (E172),
talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC blisterpakninger i esker med 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 5 mg tablett, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 121 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegule og mandelformede tablett, merket "C 5" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt ved erektil dysfunksjon.

Behandling av tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos voksne menn.

Tadalafil Lilly er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt er anbefalt dose av Tadalafil Lilly 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes.

Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av Tadalafil Lilly (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Lilly være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Benign prostatahyperplasi hos voksne menn

Anbefalt dose er 5 mg, tatt til omtrent samme tid hver dag med eller uten mat. For voksne menn som behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon er anbefalt dose også 5 mg tatt til omtrent samme tid hver dag. Pasienter som ikke tåler tadalafil 5 mg til behandling av benign prostatahyperplasi bør vurdere alternativ behandling siden effekten av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg for ved behovbehandling.

Et daglig doseringsregime på 2,5 eller 5 mg tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Ved behovsbehandling av erektil dysfunksjon med Tadalafil Lilly er anbefalt dose Tadalafil Lilly 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Daglig doseringsregime av Tadalafil Lilly til behandling av både erektil dysfunksjon og benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Tadalafil Lilly i den pediatrike populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Lilly er tilgjengelig som 2,5, 5, 10 og 20 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av Tadalafil Lilly er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat. (se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- 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 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil Lilly er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga av non-arterittisk iskemisk fremre optikusneuropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se punkt 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Lilly

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt 4.3).

Før behandlingen av benign prostatahyperplasi med tadalafil startes bør pasienten undersøkes for å utelukke prostatakreft. Kardiovaskulær status bør vurderes nøye (se pkt. 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om Tadalafil Lilly har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til Tadalafil Lilly, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling, bør hensiktsmessig klinisk vurdering ta hensyn til en mulig dosejustering av blodtrykksbehandlingen.

Samtidig bruk av Tadalafil Lilly og alfa₁-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere. Analyser av data fra observasjonsstudier tyder på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se punkt 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, medfører at daglig dosering av Tadalafil Lilly ikke er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime til behandling av enten erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risiki før en eventuell Tadalafil Lilly-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil Lilly bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Tadalafil Lilly til pasienter som anvender potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafileksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om å ikke ta Tadalafil Lilly i slike kombinasjoner.

Laktose

Tadalafil Lilly inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, se nedenfor. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4). Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensiale for legemiddelinteraksjoner mediert av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

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 nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan 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 effekt av nitrater. Administrasjon av Tadalafil Lilly til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med Tadalafil Lilly (2,5 mg – 20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtrykksreducerende effekten av alfablokkeren. Denne effekten

varer minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekt 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, beta-blokkere 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 multiple 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 pasientene 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 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 additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt 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 med 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. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjerterefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

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 klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (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 ko-administrering med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall 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 oppsto 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 signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

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

Tadalafil Lilly er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til 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 en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Lilly ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Lilly skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon har blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil Lilly 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. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Tadalafil Lilly før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på Tadalafil Lilly og 4422 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi
<i>Øyesykdommer</i>			
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyeløkkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			
		Tinnitus	Plutselig hørselstap
<i>Hjertesykdommer¹</i>			
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, utabil angina pectoris ² , ventrikelarytmi ²
<i>Karsykdommer</i>			
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
	Nesetetthet	Dyspné, neseblødning	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme,	

		gastroøsofageal refluks	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
		Utslett	Urtikaria, Stevens- Johnsons syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			
	Rygg smerter, myalgi, smerter i ekstremiteter		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			
		Hematuri	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
		Brystsmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem ² , plutselig hjertedød ^{1,2}

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

(2) Ved overvåking 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 insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering 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, var diaré rapportert hyppigere i 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem 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, legemidler til bruk 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 relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer ereksjon. Ved behandling av erektil dysfunksjon har tadalafil ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Effekten av PDE5-hemming av cGMP konsentrasjonen i corpus cavernosum er også observert på glatt muskulatur i prostata, blæren og deres vaskulære tilførsel. Den vaskulære relaksasjonen øker blodgjennomstrømmingen. Dette kan være virkningsmekanismen for symptomreduksjon ved benign prostatahyperplasi. Det er mulig at disse vaskulære effektene suppleres med hemming av blærens afferente nerveaktivitet og relaksering av glatt muskulatur i prostata og i blæren.

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 svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til 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 i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

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 Lilly 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.

Erektil dysfunksjon

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 menn i hverdagsituasjon for å definere tidsrammen for responsiviteten ved behovsbehandling med Tadalafil Lilly. 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.

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 % bedring sammenlignet med 17 % for placebo.

3 kliniske studier ble initilt gjennomført med tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig hos 853 pasienter, inkludert pasienter i varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for Tadalafil Lilly 5 mg og 50 % for Tadalafil Lilly 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling henholdsvis 41 og 46 % for Tadalafil Lilly 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse 3 studiene var respondere til tidligere behandling ved behov med PDE5-inhibitorer. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-inhibitorer randomisert til Tadalafil Lilly 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk Tadalafil Lilly sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil Lilly ble studert i 4 kliniske studier med 12 ukers varighet og over 1500 pasienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med Tadalafil Lilly 5 mg i de fire studiene var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 med placebo. Bedringene i total internasjonal prostata symptomscore inntraff allerede i første behandlingsuke. I én av studiene som også inkluderte tamsulosin 0,4 mg som en aktiv komparator, var bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med Tadalafil Lilly 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

En av studiene vurderte bedring av erektil dysfunksjon og tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos pasienter med begge tilstandene. Bedringene i erektil funksjon på den internasjonale skalaen for erektil funksjon og total internasjonal prostata symptomscore i denne studien var henholdsvis 6,5 og -6,1 for Tadalafil Lilly 5 mg sammenlignet med 1,8 og -3,8 for placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 71,9 % for Tadalafil Lilly 5 mg sammenlignet med 48,3 % for placebo.

Opprettholdelse av effekten ble vurdert i open label-forlengelsen av en av studiene og viste at bedringen i total internasjonal prostata symptomscore sett ved uke 12 vedvarte i opptil ytterligere 1 år med Tadalafil Lilly 5 mg.

Pediatrik 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 dobbeltblind 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 vedrørende 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 Lilly i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende "Paediatric Investigation Plan (PIP)" for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk 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 Tadalafil Lilly tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste 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. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer 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. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de 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 faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, 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.

Nyresvikt

I kliniske farmakologistudier blant personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og

pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var C_{\max} 41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Leversvikt

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten til Tadalafil Lilly til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Det foreligger ikke data for administrasjon av daglig dosering tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning av Tadalafil Lilly til daglig bruk bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege.

Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (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

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i rotter av hann- eller hunnkjønn. 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, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat,
krysskarmellosenatrium,
hydroksypropylcellulose,
cellulose, mikrokrystallinsk,
natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat.

Filmdrasjering

laktosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioksid (E171),
jernoksid gul (E172),
talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC blisterpakninger i esker med 14, 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/002
EU/1/17/1177/003
EU/1/17/1177/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter, filmdrasjerte.
Tadalafil Lilly 20 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 170 mg laktose (som monohydrat).

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablet inneholder 233 mg laktose (som monohydrate).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Lysegule og mandelformede tabletter, merket "C 10" på den ene siden.

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Gule og mandelformede tabletter, merket "C 20" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Tadalafil Lilly er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

Generelt er anbefalt dose av Tadalafil Lilly 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes. Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av Tadalafil Lilly (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Lilly være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 10 mg maksimal anbefalt dose. Et daglig doseringsregime er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose Tadalafil Lilly er 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Tadalafil Lilly i den pediatrike populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Lilly er tilgjengelig som 2,5, 5, 10 og 20 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av Tadalafil Lilly er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- 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 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Lilly

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt 4.3).

Evaluering av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om Tadalafil Lilly har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære episoder, inkludert hjerteinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitoriske iskemiske anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller under kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til Tadalafil Lilly, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Samtidig bruk av Tadalafil Lilly og alfa₁-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere. Analyser av data fra observasjonsstudier tyder på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å

slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se punkt 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

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

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av Tadalafil Lilly hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Foreskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risiki før en eventuell Tadalafil Lilly-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil Lilly bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Tadalafil Lilly til pasienter som anvender potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafil eksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil Lilly og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av Tadalafil Lilly og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om å ikke ta Tadalafil Lilly i slike kombinasjoner.

Laktose

Tadalafil Lilly inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, 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), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil. Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensiale for legemiddelinteraksjoner mediert av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

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 nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan 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 effekt av nitrater. Administrasjon av Tadalafil Lilly til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafil-dose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med Tadalafil Lilly (2,5 mg – 20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

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 minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadafilis evne til å forsterke den hypotensive effekt 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, beta-blokkere 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 multiple 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 pasientene 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 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 additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt 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 med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see 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. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

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 klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (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 tadalafil konsentrasjonene 3 timer etter ko-administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall 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 oppsto 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 signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

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

Tadalafil Lilly er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til 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 en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Lilly ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Lilly skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon er blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil Lilly 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. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Tadalafil Lilly før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkninger hos pasienter som bruker Tadalafil Lilly til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, rygg smerter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose Tadalafil Lilly. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med Tadalafil Lilly tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på Tadalafil Lilly og 4422 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi
<i>Øyesykdommer</i>			
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerter	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			
		Tinnitus	Plutselig hørselstap
<i>Hjertesykdommer¹</i>			
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, utabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²
<i>Karsykdommer</i>			
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
	Nesetetthet	Dyspnè, neseblødning	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnsons 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	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
		Brystsmerter ¹ , perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem 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 insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering 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, var diaré rapportert hyppigere i 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem 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, legemidler til bruk 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 relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer 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 svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til 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 i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter som var hjemme for å definere tidsrammen for responsiviteten til Tadalafil Lilly. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter dosering, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter dosering.

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 Lilly 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 dosert fra 2 til 100 mg er undersøkt i 16 kliniske studier med 3250 pasienter, inkludert pasienter med erektil dysfunksjon av varierende alvorlighetsgrad (mild, moderat, alvorlig), etiologi, alder (21-86 år) og etnisk bakgrunn. De fleste hadde hatt erektil dysfunksjon av en varighet på minst ett år. I primære effektstudier på allmenne populasjoner, rapporterte 81 % av pasientene at Tadalafil Lilly bedret ereksjonsevnen, i forhold til 35 % for placebo. Dessuten rapporterte pasienter med erektil dysfunksjon av alle alvorlighetsgrader bedret ereksjonsevne (henholdsvis 86 %, 83 % og 72 % for mild, moderat og alvorlig i forhold til 45 %, 42 % og 19 % for placebo). I de viktigste effektstudiene var 75 % av forsøkene på samleie vellykket hos pasienter som var behandlet med Tadalafil Lilly sammenlignet med 32 % for placebo.

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

Pediatrik 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 dobbeltblind 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 vedrørende 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 Lilly i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende "Paediatric Investigation Plan (PIP)" for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende 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 Tadalafil Lilly tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste 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. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer 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. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de 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 faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, 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.

Nyresvikt

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

Leversvikt

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten til Tadalafil Lilly til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning av Tadalafil Lilly bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki 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

Tadalafileksponering (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

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i rotter av hann- eller hunnkjønn. 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 enkelt doser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat,
krysskarmellosenatrium,
hydroksypropylcellulose,
cellulose, mikrokrySTALLinsk,

natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat.

Filmdrasjering

laktosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioksid (E171),
jernoksid gul (E172),
talkum.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC blisterpakninger i esker med 4 filmdrasjerte tabletter.

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC blisterpakninger i esker med 2, 4, 8 og 12 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/005
EU/1/17/1177/006
EU/1/17/1177/007
EU/1/17/1177/008
EU/1/17/1177/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Lilly S.A.,
Avda. De la Industria 30,
Alcobendas,
28108 Madrid,
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 2,5 mg, tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

laktose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Én gang daglig. Til oral bruk..

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tadalafil lilly 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 2,5 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 5 mg, tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

laktose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Én gang daglig. Til oral bruk .

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/002-004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tadalafil lilly 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 5 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 10 mg, tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

laktose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tadalafil lilly 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 20 mg, tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

laktose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmdrasjerte tabletter
4 filmdrasjerte tabletter
8 filmdrasjerte tabletter
12 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1177/006-009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tadalafil lilly 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tadalafil Lilly 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly
3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva brukes det mot

Tadalafil Lilly er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Lilly inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Lilly ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Lilly vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Lilly ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva må du vite før du bruker Tadalafil Lilly

Bruk ikke Tadalafil Lilly dersom du:

- er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil Lilly har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- nylig har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.

- noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som ”øye-slag”.
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Lilly er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tadalafil Lilly

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene).
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om Tadalafil Lilly virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi.
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, må du slutte å ta Tadalafil Lilly og umiddelbart kontakte lege.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Lilly

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Tadalafil Lilly dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Lilly eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).
- legemidler slik som ketokonazol tablett (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itrakonazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Tadalafil Lilly sammen med drikke og alkohol

Informasjon om effekten av alkohol finnes under avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått Tadalafil Lilly i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Lilly inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din for du tar dette legemidlet.

Tadalafil inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Tadalafil Lilly tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett daglig til omtrent samme tid hver dag. Legen din kan justere dosen til 2,5 mg avhengig av hvordan du responderer på Tadalafil Lilly. Dosen vil bli gitt som en tablett på 2,5 mg.

Ta ikke Tadalafil Lilly mer enn én gang daglig.

Daglig dosering av Tadalafil Lilly kan være nyttig for menn som forventer å ha seksuell aktivitet to eller flere ganger i uken.

Når du tar Tadalafil Lilly én gang hver dag, vil du kunne få ereksjon, ved seksuell stimulering, til enhver tid i løpet av 24 timer. Det er viktig å huske at Tadalafil Lilly kun virker ved seksuell stimulering. Du og din partner må innlede et forspill som dere ville ha gjort hvis du ikke brukte legemiddel mot erektil dysfunksjon.

Inntak av alkohol kan påvirke din evne til å få ereksjon og kan også forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Lilly, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan forårsake svimmelhet når du reiser deg opp.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Lilly

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Tadalafil Lilly

Ta neste tablett så snart du husker det, men ta ikke en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Du bør ikke ta Tadalafil Lilly mer enn én gang om dagen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

1. Mulig bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt Tadalafil Lilly (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden).

Andre bivirkninger har blitt rapportert:

Vanlige (sett hos 1 til 10 av 100 pasienter)

- hodepine, ryggmerter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (sett hos 1 til 10 av 1000 pasienter)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt (refluks), uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, hevelse i hender, føtter eller ankler og tretthetsfølelse (fatigue).

Sjeldne (sett hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)

- besvimelse, krampeanfallet og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.

Svimmelhet har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker Tadalafil Lilly. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker Tadalafil Lilly.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Tadalafil Lilly

- **Virkestoffet** er tadalafil. Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil.
- **Andre innholdsstoffer** er:
Tablettkjernen: laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2), krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), talkum.

Hvordan Tadalafil Lilly ser ut og innholdet i pakningen:

Tadalafil Lilly 2,5 mg er en lys oransjegul filmdrasjert tablett, mandelformet og merket med "C 2½" på den ene siden.

Tadalafil Lilly 2,5 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 28 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Lietuva

Eli Lilly Lietuva Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tadalafil Lilly 5 mg tabletter, filmdrasjerte tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly
3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva brukes det mot

Tadalafil Lilly inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5.

Tadalafil Lilly 5 mg brukes til behandling av voksne menn med:

- **erektil dysfunksjon.** Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Lilly ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Lilly vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon. Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Lilly ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.
- urinveissymptomer forbundet med en vanlig lidelse kalt **benign prostatahyperplasi**. Dette er når prostatakjertelen vokser med alderen. Symptomer inkluderer problemer med å starte urinering, følelse av å ikke få tømt blæren fullstendig og en trang til hyppig urinering om natten. Tadalafil Lilly forbedrer blodgjennomstrømningen til og relaksere muskulaturene i prostata og blæren, noe som kan redusere symptomene på benign prostatahyperplasi. Tadalafil Lilly har vist å forbedre slike urinveissymptomer så tidlig som 1-2 uker etter behandlingsstart.

2. Hva må du vite før du bruker Tadalafil Lilly

Bruk ikke Tadalafil Lilly dersom du:

- er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil Lilly har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.

- har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- nylig har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som "øye-slag".
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Lilly er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tadalafil Lilly.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Siden benign prostatahyperplasi og prostatakreft kan ha de samme symptomene, skal legen din undersøke deg for prostatakreft før oppstart av behandling med Tadalafil Lilly for benign prostatahyperplasi. Tadalafil Lilly behandler ikke prostatakreft.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene).
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om Tadalafil Lilly virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi.
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, må du slutte å ta Tadalafil Lilly og umiddelbart kontakte lege.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Lilly

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Tadalafil Lilly dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Lilly eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke. Fortell lege eller apotek hvis du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).
- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itrakonazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Tadalafil Lilly sammen med drikke og alkohol

Informasjon om effekten av alkohol finnes under avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått Tadalafil Lilly i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Lilly inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din for du tar dette legemidlet.

Tadalafil Lilly inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Tadalafil Lilly tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Alkoholinntak kan forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Lilly, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan øke risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Behandling av erektil dysfunksjon

Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett daglig til omtrent samme tid hver dag. Legen din kan justere dosen til 2,5 mg avhengig av hvordan du responderer på Tadalafil Lilly. Dosen vil bli gitt som en tablett på 2,5 mg.

Ta ikke Tadalafil Lilly mer enn én gang daglig.

Når du tar Tadalafil Lilly én gang hver dag, vil du kunne få ereksjon, ved seksuell stimulering, til enhver tid i løpet av 24 timer. Daglig dosering av Tadalafil Lilly kan være nyttig for menn som forventer å ha seksuell aktivitet to eller flere ganger i uken.

Det er viktig å huske at Tadalafil Lilly kun virker ved seksuell stimulering. Du og din partner må innlede et forspill som dere ville ha gjort hvis du ikke brukte legemiddel mot erektil dysfunksjon.

Inntak av alkohol kan påvirke din evne til å få ereksjon.

Til behandling av benign prostatahyperplasi

Dosen er én 5 mg tablett én gang daglig tatt på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Dersom du har benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon, forblir dosen på én 5 mg tablett én gang daglig.

Ikke ta Tadalafil Lilly mer enn én gang daglig.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Lilly

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Tadalafil Lilly

Ta neste tablett så snart du husker det, men ta ikke en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Du bør ikke ta Tadalafil Lilly mer enn én gang om dagen.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulig bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt Tadalafil Lilly (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (sett hos 1 til 10 av 100 pasienter)

- hodepine, ryggmerter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (sett hos 1 til 10 av 1000 pasienter)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt (refluks), uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, hevelse i hender, føtter eller ankler og tretthetsfølelse (fatigue).

Sjeldne (sett hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)

- besvimelse, krampeanfallet og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.

Svimmelhet har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker Tadalafil Lilly. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker Tadalafil Lilly.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Tadalafil Lilly

- **Virkestoffet** er tadalafil. Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil.
- Andre **innholdsstoffer** er:
 - Tablettkjernen:** laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2), krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering:** laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), talkum.

Hvordan Tadalafil Lilly ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Lilly 5 mg foreligger som lysegul filmdrasjert tablett, mandelformet og merket med "C 5" på den ene siden.

Tadalafil Lilly 5 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 14, 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter, filmdrasjerte tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly
3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot

Tadalafil Lilly er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Lilly inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Lilly ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Lilly vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Lilly ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly

Bruk ikke Tadalafil Lilly dersom du:

- er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil Lilly har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- nylig har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.

- har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som "øye-slag".
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Lilly er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tadalafil Lilly.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene).
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om Tadalafil Lilly virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap må du slutte å ta Tadalafil Lilly og umiddelbart kontakte lege.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Lilly

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke Tadalafil Lilly dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Lilly eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat.
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).

- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itrakonazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Tadalafil Lilly sammen med drikke og alkohol

Informasjon om effekten av alkohol finnes under avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått Tadalafil Lilly i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Lilly inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din for du tar dette legemidlet.

Tadalafil Lilly inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apoteket hvis du er usikker.

Tadalafil Lilly tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Den anbefalte startdosen er én 10 mg tablett før seksuell aktivitet. Hvis effekten av denne dosen er for svak, kan legen din øke dosen til 20 mg. Tadalafil Lilly tabletter skal tas gjennom munnen.

Du kan ta en Tadalafil Lilly tablett fra 30 minutter før seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly kan ha effekt inntil 36 timer etter at du har tatt tablett.

Du bør ikke ta Tadalafil Lilly mer enn én gang om dagen. Tadalafil Lilly 10 mg og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig bruk.

Det er viktig å huske at Tadalafil Lilly kun virker ved seksuell stimulering. Du og din partner må innlede et forspill som dere ville ha gjort hvis du ikke brukte legemiddel mot erektil dysfunksjon.

Inntak av alkohol kan påvirke din evne til å få ereksjon og kan også forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Lilly, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan forårsake svimmelhet når du reiser deg opp.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Lilly

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt Tadalafil Lilly (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (sett hos 1 til 10 av 100 pasienter)

- hodepine, ryggmerter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (sett hos 1 til 10 av 1000 pasienter)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt (refluks), uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, hevelse i hender, føtter eller ankler og tretthetsfølelse (fatigue).

Sjeldne (sett hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)

- besvimelse, krampeanfall og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.

Svimmelhet har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker Tadalafil Lilly. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker Tadalafil Lilly.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Tadalafil Lilly

- **Virkestoffet** er tadalafil. Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil.
- **Andre innholdsstoffer** er:
 - Tablettkjernen:** laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2), krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering:** laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), talkum.

Hvordan Tadalafil Lilly ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Lilly 10 mg foreligger som lysegul filmdrasjert tablett, mandelformet og er merket med "C 10" på den ene siden.

Tadalafil Lilly 10 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 4 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter, filmdrasjerte tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly
3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Lilly er, og hva det brukes mot

Tadalafil Lilly er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly har vist å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Lilly inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Lilly ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Lilly vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Lilly ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Lilly

Bruk ikke Tadalafil Lilly dersom du:

- er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil Lilly har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- nylig har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.

- noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som ”øye-slag”.
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Lilly er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tadalafil Lilly.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcellenanemi (en lidelse i de røde blodlegemene)
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om Tadalafil Lilly virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi.
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, må du slutte å ta Tadalafil Lilly og umiddelbart kontakte lege.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Lilly og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Lilly er ikke beregnet for bruk hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Lilly

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke Tadalafil Lilly dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Lilly eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat.
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi)
- legemidler slik som ketokonazol tablett (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).

- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itrakonazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Tadalafil Lilly sammen med drikke og alkohol

Informasjon om effekten av alkohol finnes under avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Lilly vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En slik reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått Tadalafil Lilly i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Lilly inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tadalafil Lilly inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Tadalafil Lilly

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apoteket hvis du er usikker.

Tadalafil Lilly tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Den anbefalte startdosen er én 10 mg tablett før seksuell aktivitet. Du kan likevel bli gitt en dose på én 20 mg tablett hvis legen din har vurdert at den anbefalte dosen på 10 mg er for svak.

Du kan ta en Tadalafil Lilly tablett fra 30 minutter før seksuell aktivitet. Tadalafil Lilly kan ha effekt inntil 36 timer etter at du har tatt tablett.

Du bør ikke ta Tadalafil Lilly mer enn én gang om dagen. Tadalafil Lilly 10 mg og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig bruk.

Det er viktig å huske at Tadalafil Lilly kun virker ved seksuell stimulering. Du og din partner må innlede et forspill som dere ville ha gjort hvis du ikke brukte legemiddel mot erektil dysfunksjon.

Inntak av alkohol kan påvirke din evne til å få ereksjon og kan også forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Lilly, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan øke risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Lilly

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Spør lege eller apotek dersom du har noen ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt Tadalafil Lilly (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (sett hos 1 til 10 av 100 pasienter)

- hodepine, ryggmerter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (sett hos 1 til 10 av 1000 pasienter)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt (refluks), uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, hevelse i hender, føtter eller ankler og tretthetsfølelse (fatigue).

Sjeldne (sett hos 1 til 10 av 10 000 pasienter)

- besvimelse, krampeanfallet og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel og elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar Tadalafil Lilly, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.

Svimmelhet har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker Tadalafil Lilly. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker Tadalafil Lilly.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Lilly

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket
hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tadalafil Lilly

- **Virkestoffet** er tadalafil. Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.
- Andre **innholdsstoffer** er:
Tablettkjernen: laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2), krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), talkum.

Hvordan Tadalafil Lilly ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Lilly 20 mg foreligger som gul filmdrasjert tablett, mandelformet og merket med "C 20" på den ene siden.

Tadalafil Lilly 20 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Lietuva

Eli Lilly Lietuvaė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība LatvijāTel:

+371 67364000

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (tEuropean Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.