

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Lilly 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg tadalafil.

### Hjälpämne med känd effekt

1 dragerad tablett innehåller 87 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusorange/gul, mandelformad tablett, 8,58 mm x 5,23 mm, märkt "C 2 ½" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

För att tadalafil skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna män*

Den rekommenderade dosen av Tadalafil Lilly är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil Lilly kan tas oberoende av måltid.

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn skall tas.

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

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

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

Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

## *Särskilda patientgrupper*

### *Äldre män*

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

### *Män med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg. Dagligt intag av tadalafil rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 samt 5.2).

### *Män med nedsatt leverfunktion*

Den rekommenderade dosen är 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C) är begränsade. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion. Dagligt intag har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Män med diabetes*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Tadalafil Lilly för en pediatrik population, med indikationen erektil dysfunktion.

## Administreringsätt

Oral användning.

Tadalafil Lilly tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg. Tabletterna ska sväljas hela, med vatten, med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

Följande patientgrupper inkluderades ej i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

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

Tadalafil Lilly är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5) eller inte (se avsnitt 4.4).

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Före behandling med Tadalafil Lilly

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

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

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

##### Kardiovaskulär påverkan

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

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

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare kan samtidig användning av Tadalafil Lilly leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

##### Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av Tadalafil Lilly och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Tadalafil Lilly och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

### Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

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

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med Tadalafil Lilly är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C). Daglig behandling har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

### Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

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

### Samtidig användning av CYP3A4-hämmare

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

### Tadalafil Lilly och andra behandlingar av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av Tadalafil Lilly med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras att inte använda Tadalafil Lilly i sådana kombinationer.

### Laktos

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

### Natrium

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

## Effekter av andra substanser på tadalafil

### *Hämmare av cytokrom P450*

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol och grapefruktjuice, skall ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningarna nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

### *Transportproteiner*

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

### *Inducerare av cytokrom P450*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUCvärdet för enbart tadalafil (10 mg). Denna reducering kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförsel av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

## Effekter av tadalafil på andra läkemedel

### *Nitrater*

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

### *Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödeshämmare)*

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

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

I farmakologiska studier undersöktes tadalafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kalciumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiuretika (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeshämmare, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då

en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifikanta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtryckskontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symtom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinerings, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv medicinerings. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

#### *Riociguat*

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

#### *5 - alfa reduktashämmare*

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

#### *CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)*

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

#### *Etinylöstradiol och terbutalin*

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylöstradiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

#### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationen (medelvärde av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptions hastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag). Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni, och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

#### *Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450*

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

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

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

*Acetylsalicylsyra*

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

*Läkemedel för behandling av diabetes*

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

##### Graviditet

Data på användning av tadalafil hos gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av Tadalafil Lilly under graviditeten.

##### Amning

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil Lilly bör inte användas under amning.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som tagit Tadalafil Lilly för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos Tadalafil Lilly. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med Tadalafil Lilly daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

##### Tabellerad sammanställning av biverkningar

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



Frekvensangivelser: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ) och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem <sup>2</sup>	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel	Stroke <sup>1</sup> (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker <sup>1</sup> , migrän <sup>2</sup> , krampanfall <sup>2</sup> , transitorisk amnesi	
Ögon			Dimsyn, smärtförnimmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , retinalkärlsockklusion <sup>2</sup>	Central serös korioretinopati
Öron och balansorgan			Tinnitus	Plötslig dövhet	
Hjärtat <sup>1</sup>			Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulär arytm <sup>2</sup>	
Blodkärl		Blodvallning	Hypotoni <sup>3</sup> , hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
Magtarmkanalen		Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , exfoliativ dermatit <sup>2</sup> , hyperhidros (svettningar)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteterna			
Njurar och urinvägar			Hematuri		
Reproduktionsorgan och			Förlängd erektion	Priapism, penil hemorragi,	

bröstkörtel				hematospermi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerins stället			Bröstmärta <sup>1</sup> , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem <sup>2</sup> , plötslig hjärtdöd <sup>1,2</sup>	

- (1) De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- (2) Biverkningar rapporterades efter marknadsföring, inte observerades i placebokontrollerade kliniska prövningar.
- (3) Oftare rapporterat när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

### Andra särskilda patientgrupper

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering skall sedvanliga understödjande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod GO4BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras-5 (PDE5). När den sexuella aktiviteten frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erektion. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering.

#### Farmakodynamisk effekt

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

### Klinisk effekt och säkerhet

Tre kliniska studier genomfördes med 1054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken Tadalafil Lilly verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektil funktion och förmåga till ett tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erektion för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

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

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

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

Tadalafil studerades initialt i 3 kliniska studier, med 853 patienter, i doser om 2,5, 5 och 10 mg en gång dagligen. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-82 år) och etnisk grupp. I de två primära effektstudierna med allmän patientgrupp var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag 57 % och 67 % med Tadalafil Lilly 5 mg och 50 % med Tadalafil Lilly 2,5 mg, jämfört med 31 % och 37 % för dem som behandlades med placebo. I studien på patienter med erektil dysfunktion sekundärt till diabetes var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till sexuellt umgänge 41 % och 46 % med Tadalafil Lilly 5 mg respektive 2,5 mg, jämfört med 28 % för dem som behandlades med placebo. Flertalet patienter i alla tre studierna hade svarat på tidigare behandling med PDE5-hämmare som intogs vid behov. I en senare studie radomiserades 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till Tadalafil Lilly 5mg en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68 % för Tadalafil Lilly patienterna jämfört med 52 % av patienterna i placebogrupperna.

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

## Pediatrisk population

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tadalafil Lilly, för alla grupper av den pediatrika populationerna för behandling av erektil dysfunktion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil Lilly kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 l (medelvärde), vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion. Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

### Metabolism

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

### Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 17,5 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

## Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil är linjär vad beträffar tid och dos. I dosområdet 2,5 till 20 mg ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

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

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

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

### *Njurinsufficiens*

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

### *Leverinsufficiens*

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

### *Patienter med diabetes*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning av aluminium/PVC i kartong med 28 filmdragerade tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1177/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 mars 2017

Datum för förnyat godkännande: 12 november 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Lilly 5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg tadalafil.

### Hjälpämne med känd effekt

1 dragerad tablett innehåller 121 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusgul, mandelformad tablett, 9,59 mm x 5,85 mm, märkt "C 5" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

För att tadalafil skall vara effektivt vid behandling av erektil dysfunktion, krävs sexuell stimulering.

Behandling av tecken och symtom på benign prostatahyperplasi hos vuxna män.

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Erektil dysfunktion hos vuxna män*

Den rekommenderade dosen av Tadalafil Lilly är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil Lilly kan tas oberoende av måltid.

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn skall tas.

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

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

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



Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

#### *Benign prostatahyperplasi hos vuxna män*

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

#### *Särskilda patientgrupper*

##### *Äldre män*

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

##### *Män med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg. för behandling vid behov.

Dagligt intag av 2,5 eller 5 mg tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 samt 5.2).

##### *Män med nedsatt leverfunktion*

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

Dagligt intag av Tadalafil Lilly för behandling av både erektil dysfunktion och benign prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Män med diabetes*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

##### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Tadalafil Lilly för en pediatrik population, med indikationen erektil dysfunktion.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tadalafil Lilly tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg.

Tabletterna ska sväljas hela, med vatten, med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

Följande patientgrupper inkluderades ej i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

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

Tadalafil Lilly är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5) eller inte (se avsnitt 4.4).

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Före behandling med Tadalafil Lilly

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

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

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

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

##### Kardiovaskulär påverkan

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

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

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare kan samtidig användning av Tadalafil Lilly leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

### Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av Tadalafil Lilly och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Tadalafil Lilly och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

### Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

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

### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med Tadalafil Lilly är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C). Daglig behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

### Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

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

### Samtidig användning av CYP3A4-hämmare

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

### Tadalafil Lilly och andra behandlingar av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av Tadalafil Lilly med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras att inte använda Tadalafil Lilly i sådana kombinationer.

## Laktos

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

## Natrium

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

#### Effekter av andra substanser på tadalafil

##### *Hämmare av cytokrom P450*

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol och grapefruktjuice, skall ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningarna nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

##### *Transportproteiner*

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

##### *Inducerare av cytokrom P450*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värdet för enbart tadalafil (10 mg). Denna reduktion kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförelse av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

#### Effekter av tadalafil på andra läkemedel

##### *Nitrater*

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

#### *Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödeshämmare)*

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

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

I farmakologiska studier undersöktes tadalafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kalciumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiuretika (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeshämmare, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifikanta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtryckskontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symtom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv mediciner. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

#### *Riociguat*

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

#### *5 - alfa reduktashämmare*

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

#### *CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)*

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

#### *Etinylöstradiol och terbutalin*

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylöstradiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationen (medelvärde av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptions hastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag). Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni, och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

### *Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450*

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

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

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

### *Acetylsalicylsyra*

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

### *Läkemedel för behandling av diabetes*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

### Graviditet

Data på användning av tadalafil hos gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av Tadalafil Lilly under graviditeten.

### Amning

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil Lilly bör inte användas under amning.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tadalafil Lilly har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och

tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på Tadalafil Lilly, innan de kör bil eller använder maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som tagit Tadalafil Lilly för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos Tadalafil Lilly. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med Tadalafil Lilly daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

##### Tabellerad sammanställning av biverkningar

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

Frekvensangivelser: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\,000$  och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem <sup>2</sup>	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel	Stroke <sup>1</sup> (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker <sup>1</sup> , migrän <sup>2</sup> , krampanfall <sup>2</sup> , transitorisk amnesi	
Ögon			Dimsyn, smärtförnimmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , retinalkärlsocklusio <sup>n2</sup>	Central serös korioretinopati
Öron och balansorgan			Tinnitus	Plötslig dövhet	
Hjärtat <sup>1</sup>			Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulär arytm <sup>2</sup>	
Blodkärl		Blodvallning	Hypotoni <sup>3</sup> , hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och		Nästäppa	Dyspné, epistaxis		

mediastinum					
Magtarmkanalen		Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , exfoliativ dermatit <sup>2</sup> , hyperhidros (svettningar)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
Njurar och urinvägar			Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förlängd erektion	Priapism, penile hemorragi, hematospermi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstmärta <sup>1</sup> , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem <sup>2</sup> , plötslig hjärtdöd <sup>1,2</sup>	

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

(2) Biverkningar rapporterades efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska prövningar.

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Andra särskilda patientgrupper

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

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



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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod GO4BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras-5 (PDE5). När den sexuella aktiviteten frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erekktion. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering vid behandling av erektil dysfunktion.

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

### *Erekttil dysfunktion*

För Tadalafil Lilly vid behov har tre kliniska studier genomförts med 1054 hemmavarande patienter för att definiera den tidsperiod under vilken Tadalafil Lilly verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektil funktion och förmåga till att ha tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erektion för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

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

För utvärdering av tadalafil daglig dosering studerades doser om 2,5, 5 och 10 mg initialt i 3 kliniska studier. I dessa studier inkluderades 853 patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-82 år) och etnisk grupp. I de två primära effektstudierna med allmän patientgrupp var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag 57 % och 67 % med Tadalafil Lilly 5 mg och 50 % med Tadalafil Lilly 2,5 mg, jämfört med 31 % och 37 % för dem som behandlades med placebo. I studien på patienter med erektil dysfunktion sekundärt till diabetes var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till sexuellt umgänge 41 % och 46 % med Tadalafil Lilly 5 mg respektive 2,5 mg, jämfört med 28 % för dem som behandlades med placebo. Flertalet patienter i alla tre studierna hade svarat på tidigare behandling med PDE5-hämmare som intogs vid behov. I en senare studie randomiserades 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till Tadalafil Lilly 5 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68 % för Tadalafil Lilly patienterna jämfört med 52 % av patienterna i placebogruppen.

### *Benign prostatahyperplasi*

Tadalafil Lilly har studerats i 4 kliniska studier som alla pågick under 12 veckor och inkluderade över 1500 patienter med tecken och symtom på benign prostatahyperplasi. Förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med Tadalafil Lilly 5 mg i de fyra studierna var -4,8, -5,6, -6,1 och -6,3 jämfört med -2,2, -3,6, -3,8 och -4,2 för placebo. Förbättringarna i International Prostate Symptom Score sågs så tidigt som första veckan. I en av studierna inkluderades tamsulosin 0,4 mg som aktiv jämförande substans, förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med Tadalafil Lilly 5 mg, tamsulosin och placebo var -6,3, -5,7 respektive -4,2.

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

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

### Pediatrisk population

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7-14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6-minuters gångsträcka

(6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor 51,0 meter (m) i placebogruppen, jämfört med 64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) och 59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförs för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tadalafil Lilly, för alla grupper av den pediatrika populationerna för behandling av erektil dysfunktion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil Lilly kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 l (medelvärde), vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

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

### Metabolism

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

### Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 17,5 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil är linjär vad beträffar tid och dos. I dosområdet 2,5 till 20 mg ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

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

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

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

### *Njurinsufficiens*

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

### *Leverinsufficiens*

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

### *Patienter med diabetes*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning av aluminium/PVC i kartong med 14, 28 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 mars 2017

Datum för förnyat godkännande: 12 november 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter  
Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 10 mg tadalafil.

### Hjälpämne med känd effekt

1 dragerad tablett innehåller 170 mg laktos (som monohydrat).

### Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 20 mg tadalafil.

### Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter

Ljusgul, mandelformad tablett, 10,81 x 6,59 mm, märkt "C 10" på ena sidan.

### Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter

Gul, mandelformad tablett, 12,09 x 7,37 mm, märkt "C 20" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

För att tadalafil skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna män*

Den rekommenderade dosen av Tadalafil Lilly är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil Lilly kan tas oberoende av måltid.

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn skall tas.

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

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

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

Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

#### *Särskilda patientgrupper*

##### *Äldre män*

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

##### *Män med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg. Dagligt intag av tadalafil rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Män med nedsatt leverfunktion*

Den rekommenderade dosen är 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C) är begränsade. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion. Dagligt intag har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 5.2).

##### *Män med diabetes*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

##### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Tadalafil Lilly för en pediatrik population, med indikationen erektil dysfunktion.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tadalafil Lilly tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg.

Tabletterna ska sväljas hela, med vatten, med eller utan mat.



### 4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Följande patientgrupper inkluderades ej i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

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

Tadalafil Lilly är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5) eller inte (se avsnitt 4.4).

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Före behandling med Tadalafil Lilly

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

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

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

#### Kardiovaskulär påverkan

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

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare kan samtidig användning av Tadalafil Lilly leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

### Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av Tadalafil Lilly och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Tadalafil Lilly och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

### Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

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

### Nedsatt leverfunktion

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med Tadalafil Lilly är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C). Om Tadalafil Lilly förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

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

### Samtidig användning av CYP3A4-hämmare

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

### Tadalafil Lilly och andra behandlingar av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av Tadalafil Lilly med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras att inte använda Tadalafil Lilly i sådana kombinationer.

### Laktos

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

### Natrium

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

### Effekter av andra substanser på tadalafil

#### *Hämmare av cytokrom P450*

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol och grapefruktjuice, skall ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningarna nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

#### *Transportproteiner*

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

#### *Inducerare av cytokrom P450*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värdet för enbart tadalafil (10 mg). Denna reduktion kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförelse av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

### Effekter av tadalafil på andra läkemedel

#### *Nitrater*

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

#### *Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödeshämmare)*

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

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

I farmakologiska studier undersöktes tadalafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kalciumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiuretika (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeshämmare, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifikanta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtrycks kontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symtom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinerings, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv medicinerings. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

#### *Riociguat*

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

#### *5 - alfa reduktashämmare*

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

#### *CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)*

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

#### *Etinylöstradiol och terbutalin*

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylöstradiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationen (medelvärde av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptions hastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag). Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni, och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

### *Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450*

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

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

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

### *Acetylsalicylsyra*

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

### *Läkemedel för behandling av diabetes*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Tadalafil Lilly skall inte användas av kvinnor.

### Graviditet

Data på användning av tadalafil hos gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av Tadalafil Lilly under graviditeten.

### Amning

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil Lilly bör inte användas under amning.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tadalafil Lilly har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och

tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på Tadalafil Lilly, innan de kör bil eller använder maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som tagit Tadalafil Lilly för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos Tadalafil Lilly. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med Tadalafil Lilly daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

##### Tabellerad sammanställning av biverkningar

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

Frekvensangivelser: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$  och inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem <sup>2</sup>	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel	Stroke <sup>1</sup> (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker <sup>1</sup> , migrän <sup>2</sup> , krampanfall <sup>2</sup> , transitorisk amnesi	
Ögon			Dimsyn, smärtförmimmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , retinalkärlsocklusion <sup>2</sup>	Central serös korioretinopati
Öron och balansorgan			Tinnitus	Plötslig dövhet	
Hjärtat <sup>1</sup>			Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulär arytm <sup>2</sup>	
Blodkärl		Blodvallning	Hypotoni <sup>3</sup> , hypertoni		

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästappa	Dyspné, epistaxis		
Magtarmkanalen		Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , exfoliativ dermatit <sup>2</sup> , hyperhidros (svettningar)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
Njuror och urinvägar			Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förlängd erektion	Priapism, penile hemorragi, hematospermi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta <sup>1</sup> , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem <sup>2</sup> , plötslig hjärtdöd <sup>1,2</sup>	

- (1) De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- (2) Biverkningar rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska prövningar.
- (3) Oftare rapporterat när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

### Andra särskilda patientgrupper

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering skall sedvanliga understödande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod GO4BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras-5 (PDE5). När den sexuella aktiviteten frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erekktion. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering.

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Tre kliniska studier genomfördes med 1054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken Tadalafil Lilly verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektil funktion och förmåga till ett tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erekktion för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

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

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

Tre studier på män utfördes för att undersöka Tadalafil Lilly potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil Lilly gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet



spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

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

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

### Pediatrik population

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tadalafil Lilly, för alla grupper av den pediatrika populationerna för behandling av erektil dysfunktion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil Lilly kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 l (medelvärde), vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

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

### Metabolism

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

### Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 17,5 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil är linjär vad beträffar tid och dos. I dosområdet 2,5 till 20 mg ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

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

#### *Njurinsufficiens*

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

#### *Leverinsufficiens*

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

#### *Patienter med diabetes*

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Talk

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter

Tryckförpackning av aluminium/PVC i kartong med 4 filmdragerade tabletter.

## Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter

Tryckförpackning av aluminium/PVC i kartong med 2, 4, 8 och 12 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 mars 2017

Datum för förnyat godkännande: 12 november 2021

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Lilly S.A.,  
Avda. de la Industria 30,  
Alcobendas,  
28108 Madrid,  
Spanien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tadalafil Lilly 2,5 mg filmdragerade tabletter  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 2,5 mg tadalafil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

**En gång dagligen.**

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1177/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tadalafil lilly 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Lilly 2,5 mg tabletter  
tadalafil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Lilly 5 mg filmdragerade tabletter  
tadalafil

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 5 mg tadalafil.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

**En gång dagligen.**

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1177/002-004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tadalafil lilly 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Lilly 5 mg tabletter  
tadalafil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg tadalafil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

4 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1177/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tadalafil lilly 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Lilly 10 mg tabletter  
tadalafil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 20 mg tadalafil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

2 filmdragerade tabletter

4 filmdragerade tabletter

8 filmdragerade tabletter

12 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1177/006-009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

tadalafil lilly 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Lilly 20 mg tabletter  
tadalafil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Tadalafil Lilly 2,5 mg filmdragerade tabletter** tadalafil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tadalafil Lilly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly
3. Hur du tar Tadalafil Lilly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad är Tadalafil Lilly och vad används det för**

Tadalafil Lilly är en behandling för vuxna män med erektil dysfunktion. Detta innebär att en man inte kan få, eller bibehålla, en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge. Tadalafil Lilly har visat sig signifikant förbättra förmågan att få en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge.

Tadalafil Lilly innehåller den aktiva substansen tadalafil som tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare. Tadalafil Lilly verkar vid sexuell stimulering genom att blodkärlen i penis slappnar av, så att blod kan strömma in. Detta resulterar i förbättrad erektil funktion. Om du inte har erektil dysfunktion hjälper inte Tadalafil Lilly.

Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly**

**Ta inte Tadalafil Lilly om du:**

- är allergisk mot tadalafil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tar läkemedel som innehåller organiska nitrater eller kväveoxid-donatorer som t ex amylnitrit. Dessa läkemedel ("nitrater") används för att behandla kärlkramp (bröstsmärta). Tadalafil Lilly har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrater eller om du är osäker, tala med din läkare.
- har en allvarlig hjärtsjukdom eller nyligen har haft en hjärtattack inom de senaste 90 dagarna.
- nyligen har haft slaganfall (stroke) inom de senaste 6 månaderna.
- har lågt blodtryck eller okontrollerat högt blodtryck.
- någonsin tidigare har förlorat synen på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), så kallad "stroke i ögat".
- tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5 hämmare), så som Tadalafil Lilly, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om

du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Tadalafil Lilly.

Tänk på att sexuellt umgänge utgör en möjlig risk för patienter med hjärtsjukdom, eftersom det anstränger hjärtat mer än vanligt. Om du har problem med hjärtat ska du tala om det för din läkare.

Innan du tar tablettorna, tala om för din läkare om du har:

- sicklecellanemi (onormala röda blodkroppar)
- multipelt myelom (cancer i benmärgen)
- leukemi (blodcellscancer)
- deformerad penis
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Det är inte känt om Tadalafil Lilly är effektivt hos patienter som har genomgått:

- bäckenoperation
- operation där delar av, eller hela, prostatakörteln avlägsnas och där nerverna inte bevaras (radikal icke-nervsparande prostatektomi).

Om du får en plötslig synnedsättning, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar Tadalafil Lilly, ska du avbryta behandlingen med Tadalafil Lilly och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av kvinnor.

### **Barn och ungdomar**

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Tadalafil Lilly**

Tala alltid om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Tadalafil Lilly om du redan tar nitrater.

Vissa läkemedel kan påverkas av Tadalafil Lilly eller påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- alfa-blockerare (används för att behandla högt blodtryck eller urinvägssymtom relaterade till förstörd prostata hos män)
- något annat läkemedel för att behandla högt blodtryck.
- riociguat
- en 5-alfa reduktashämmare (som används för att behandla benign prostatahyperplasi)
- läkemedel så som ketokonazol eller itrokonazol (för att behandla svampinfektioner) och proteashämmare för behandling av AIDS eller HIV infektion
- erytromycin eller claritromycin (antibiotika för behandling av bakteriell infektion)
- fenobarbital, fenytoin och karbamazepin (antiepileptiska läkemedel)
- Rifampicin (antibiotika för behandling av mykobakteriell infektion)
- andra behandlingar för erektil dysfunktion.

### **Tadalafil Lilly med dryck och alkohol**

För information om påverkan av alkohol, se avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera och skall intas med försiktighet. Tala med din läkare för ytterligare information.

### **Fertilitet**

När hundar behandlades sågs en minskning av sperma. Minskning av sperma har setts hos några män. Det är osannolikt att denna minskning av sperma skulle leda till infertilitet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats av några av de män som tagit Tadalafil Lilly i de kliniska studierna. Känn efter hur du reagerar på tablettorna innan du kör bil eller använder maskiner.

### **Tadalafil Lilly innehåller laktos:**

Om du från din doktor fått bekräftat att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### **Tadalafil Lilly innehåller natrium**

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

## **3. Hur du tar Tadalafil Lilly**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tadalafil Lilly tabletter intas genom munnen och är endast avsedda för män. Svälj tablettens hel med lite vatten. Tablettens kan tas oberoende av måltid.

**Den rekommenderade dosen** är en 5 mg tablett om dagen, som tas vid ungefär samma tid varje dag. Din läkare kan ändra dosen till 2,5 mg beroende på hur Tadalafil Lilly verkar på dig. Dosen ges då som en 2,5 mg tablett. Ta inte Tadalafil Lilly mer än en gång per dag.

Daglig dosering av Tadalafil Lilly kan vara lämplig för män som har sexuellt umgänge två eller fler gånger per vecka.

När du tar Tadalafil Lilly en gång om dagen kan du få erektion vid vilken tidpunkt som helst under dygnets 24 timmar, om du blir sexuellt stimulerad. Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

Alkoholintag kan påverka din förmåga att få erektion och kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Undvik intag av stora mängder alkohol (0,8 promille eller mer i blodet) när du har tagit eller planerar att ta Tadalafil Lilly eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **Om du har tagit för stor mängd av Tadalafil Lilly**

Kontakta din läkare. Du kan få biverkningar beskrivna i avsnitt 4.

### **Om du har glömt att ta Tadalafil Lilly**

Ta din dos så snart du kommer ihåg men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Du ska inte ta Tadalafil Lilly oftare än en gång om dagen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.



**Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (frekvens mindre vanlig)
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart
- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit Tadalafil Lilly (frekvens sällsynt). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare
- plötslig synförlust (frekvens sällsynt), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Andra biverkningar har rapporterats:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk, ryggsmärta, muskelsmärta, smärta i armar och ben, ansiktsrodnad, nästäppa och matsmältningsbesvär.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel, magsmärta, illamående, kräkningar, reflux, dimsyn, smärta i ögonen, andningssvårigheter, förekomst av blod i urinen, förlängd erektion, hjärtklappning, snabba hjärtslag, högt blodtryck, lågt blodtryck, näsblod, tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla), svullna händer, fötter eller anklar och trötthet.

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svimning, krampanfall och tillfällig minnesförlust. svullna ögonlock, röda ögon, plötslig försämring eller förlust av hörsel, utslag (kliande röda små blåsor på huden) blödning från penis, förekomst av blod i sperma och ökad svettning.

Hjärtattack och slaganfall har rapporterats sällsynt hos män som intagit Tadalafil Lilly. De flesta hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet.

Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen har rapporterats sällsynt.

**Ytterligare några sällsynta biverkningar** som inte observerades i de kliniska prövningarna, har rapporterats av män som tar Tadalafil Lilly. Dessa är:

- migrän, ansiktssvullnad, allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg, allvarliga hudutslag, störningar i blodflödet till ögonen, oregelbundna hjärtslag, kärlkramp och plötslig hjärtdöd.
- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Biverkningen yrsel har rapporterats oftare hos män över 75 år som tar Tadalafil Lilly. Diarré har rapporterats oftare hos män över 65 år som tar Tadalafil Lilly.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP och blisterkartan efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tadalafil. En tablett innehåller 2,5 mg tadalafil.
- **Övriga innehållsämnen är:**
  - Tablettkärna:** laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, se avsnitt 2 "Tadalafil Lilly innehåller laktos".
  - Filmdragering:** laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tadalafil Lilly 2,5 mg är en ljusorange-gul och filmdragerad tablett. Den är mandelformad och märkt med "C 2 ½" på ena sidan. Tablettens storlek är 8,58 x 5,23 mm.

Tadalafil Lilly 2.5 mg tillhandahålls i tryckförpackning innehållande 28 tabletter.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**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 68 17 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 663 5000

**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 Pārštāvniecība 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) 8 737 88 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den (datum)**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Tadalafil Lilly 5 mg filmdragerade tabletter tadalafil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tadalafil Lilly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly
3. Hur du tar Tadalafil Lilly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad är Tadalafil Lilly och vad används det för

Tadalafil Lilly innehåller den aktiva substansen tadalafil som tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare.

Tadalafil Lilly 5 mg används för behandling av vuxna män med:

- **erektil dysfunktion.** Detta innebär att en man inte kan få, eller bibehålla, en hård och erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge. Tadalafil Lilly har visat sig signifikant förbättra förmågan att få en hård och erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge. Tadalafil Lilly verkar vid sexuell stimulering genom att blodkärlen i penis slappnar av, så att blod kan strömma in. Detta resulterar i förbättrad erektil funktion. Om du inte har erektil dysfunktion hjälper inte Tadalafil Lilly. Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.
- urinvägssymtom som förknippas med ett vanligt förekommande tillstånd som heter **benign prostatahyperplasi.** Detta är när prostatakörteln blir större med ökad ålder. Symtomen inkluderar svårigheter att kasta vatten, en känsla av att inte kunna tömma urinblåsan och att oftare behöva kasta vatten till och med på natten. Tadalafil Lilly förbättrar blodgenomströmmningen och får musklerna i prostatan och urinblåsan att slappna av, vilket kan minska symtom från benign prostatahyperplasi. Tadalafil Lilly har visat effekt på dessa urinvägssymtom så tidigt som efter 1-2 veckor efter påbörjad behandling.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly

**Ta inte Tadalafil Lilly om du:**

- är allergisk mot tadalafil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tar läkemedel som innehåller organiska nitrater eller kväveoxid-donatorer som t ex amylnitrit. Dessa läkemedel ("nitrater") används för att behandla kärlkramp (bröstsmärta). Tadalafil Lilly har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrater eller om du är osäker, tala med din läkare.
- har en allvarlig hjärtsjukdom eller nyligen har haft en hjärtattack inom de senaste 90 dagarna.
- nyligen har haft slaganfall (stroke) inom de senaste 6 månaderna.

- har lågt blodtryck eller okontrollerat högt blodtryck.
- någonsin tidigare har förlorat synen på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), så kallad ”stroke i ögat”.
- tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5 hämmare), så som Tadalafil Lilly, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Tadalafil Lilly.

Tänk på att sexuellt umgänge utgör en möjlig risk för patienter med hjärtsjukdom, eftersom det anstränger hjärtat mer än vanligt. Om du har problem med hjärtat ska du tala om det för din läkare.

Då benign prostatahyperplasi och prostatacancer kan ha samma symtom, kommer din läkare att utreda dig gällande prostatacancer innan påbörjande av behandling med Tadalafil Lilly för benign prostatahyperplasi. Tadalafil Lilly är inte en behandling mot prostatacancer.

Innan du tar tablettorna, tala om för din läkare om du har:

- sicklecellanemi (onormala röda blodkroppar)
- multipelt myelom (cancer i benmärgen)
- leukemi (blodcellscancer)
- deformerad penis
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Det är inte känt om Tadalafil Lilly är effektivt hos patienter som har genomgått:

- bäckenoperation.
- operation där delar av, eller hela, prostatakörteln avlägsnas och där nerverna inte bevaras (radikal icke-nervsparande prostatektomi).

Om du får en plötslig synnedsättning, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar Tadalafil Lilly, ska du avbryta behandlingen med Tadalafil Lilly och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av kvinnor.

### **Barn och ungdomar**

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Tadalafil Lilly**

Tala alltid om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Tadalafil Lilly om du redan tar nitrater.

Vissa läkemedel kan påverkas av Tadalafil Lilly eller påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- alfa-blockerare (används för att behandla högt blodtryck eller urinvägssymtom relaterade till förstörd prostata hos män)
- något annat läkemedel för högt blodtryck
- riociguat

- en 5-alfa reduktashämmare (som används för att behandla benign prostatahyperplasi)
- läkemedel så som ketokonazol eller itrokonazol (för att behandla svampinfektioner) och proteashämmare för behandling av AIDS eller HIV infektion
- erytromycin eller claritromycin (antibiotika för behandling av bakteriell infektion)
- fenobarbital, fenytoin och karbamazepin (antiepileptiska läkemedel)
- rifampicin (antibiotika för behandling av mykobakteriell infektion)
- andra behandlingar för erektil dysfunktion.

### **Tadalafil Lilly med dryck och alkohol**

För information om påverkan av alkohol, se avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera och skall intas med försiktighet. Tala med din läkare för ytterligare information.

### **Fertilitet**

När hundar behandlades sågs en minskning av sperma. Minskning av sperma har setts hos några män. Det är osannolikt att denna minskning av sperma skulle leda till infertilitet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats av några av de män som tagit Tadalafil Lilly i de kliniska studierna. Känn efter hur du reagerar på tablettarna innan du kör bil eller använder maskiner.

### **Tadalafil Lilly innehåller laktos:**

Om du från din doktor fått bekräftat att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Tadalafil Lilly innehåller natrium**

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

## **3. Hur du tar Tadalafil Lilly**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tadalafil Lilly tablett intas genom munnen och är endast avsedda för män. Svälj tabletten hel med lite vatten. Tabletten kan tas oberoende av måltid.

Alkoholintag kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Om du har tagit eller planerar att ta Tadalafil Lilly, undvik intag av stora mängder alkohol (0,8 promille eller mer i blodet) eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **För behandling av erektil dysfunktion**

**Den rekommenderade dosen** är en 5 mg tablett om dagen, som tas vid ungefär samma tid varje dag. Din läkare kan ändra dosen till 2,5 mg beroende på hur Tadalafil Lilly verkar på dig. Dosen ges då som en 2,5 mg tablett. Ta inte Tadalafil Lilly mer än en gång per dag.

När du tar Tadalafil Lilly en gång om dagen kan du få erektion vid vilken tidpunkt som helst under dygnets 24 timmar, om du blir sexuellt stimulerad. Daglig dosering av Tadalafil Lilly kan vara lämplig för män som har sexuellt umgänge två eller fler gånger per vecka. Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

Alkoholintag kan påverka din förmåga att få erektion.

### **För behandling av benign prostatahyperplasi**

Dosen är en 5 mg tablett om dagen, som tas vid ungefär samma tid varje dag. Om du har benign

prostatahyperplasi och erektil dysfunktion, är dosen fortfarande en 5 mg tablett om dagen. Ta inte Tadalafil Lilly mer än en gång dagligen.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Tadalafil Lilly**

Kontakta din läkare. Du kan få biverkningar beskrivna i avsnitt 4.

#### **Om du har glömt att ta Tadalafil Lilly**

Ta din dos så snart du kommer ihåg men ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Du ska inte ta Tadalafil Lilly oftare än en gång om dagen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.

#### **Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (frekvens mindre vanlig)
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart
- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit Tadalafil Lilly (frekvens sällsynt). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare
- plötslig synförlust (frekvens sällsynt), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Andra biverkningar har rapporterats:

#### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

- huvudvärk, ryggsmärta, muskelvärk, smärta i armar och ben, ansiktsrodnad, nästäppa och matsmältningsbesvär.

#### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel, magsmärta, illamående, kräkningar, reflux, dimsyn, smärta i ögonen, andningssvårigheter, förekomst av blod i urinen, förlängd erektion, hjärtklappning, snabba hjärtslag, högt blodtryck, lågt blodtryck, näsblod, tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla), svullna händer, fötter eller anklar och trötthet.

#### **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).

- svimning, krampanfall och tillfällig minnesförlust, svullna ögonlock, röda ögon, plötslig försämring eller förlust av hörsel, utslag (kliande röda små blåsor på huden), blödning från penis, förekomst av blod i sperma och ökad svettning.

Hjärtattack och slaganfall hjärtslag har rapporterats sällsynt hos män som intagit Tadalafil Lilly. De flesta hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet.

Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen har rapporterats sällsynt.

**Ytterligare några sällsynta biverkningar** som inte observerades i de kliniska prövningarna, har rapporterats av män som tar Tadalafil Lilly. Dessa är:

- migrän, ansiktssvullnad, allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg, allvarliga hudutslag, störningar i blodflödet till ögonen, oregelbundna hjärtslag, kärlkramp och plötslig hjärtdöd.
- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Biverkningen yrsel har rapporterats oftare hos män över 75 år som tar Tadalafil Lilly. Diarré har rapporterats oftare hos män över 65 år som tar Tadalafil Lilly.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP och blisterkartan efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den **aktiva** substansen är tadalafil. En tablett innehåller 5 mg tadalafil.
- **Övriga innehållsämnen** är:
  - Tablettkärna:** laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, se avsnitt 2 ”Tadalafil Lilly innehåller laktos”.
  - Filmdragering:** laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), talk.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Tadalafil Lilly 5 mg är en ljusgul och filmdragerad tablett. Den är mandelformad och märkt med ”C 5” på ena sidan. Tablettens storlek är 9,59 x 5,85 mm.

Tadalafil Lilly 5 mg tillhandahålls i tryckförpackning innehållande 14, 28 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.



Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**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 68 17 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 663 5000

**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.APārstāvniecība 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) 8 737 88 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den (datum)**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Tadalafil Lilly 10 mg filmdragerade tabletter** tadalafil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tadalafil Lilly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly
3. Hur du tar Tadalafil Lilly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad är Tadalafil Lilly och vad används det för**

Tadalafil Lilly är en behandling för vuxna män med erektil dysfunktion. Detta innebär att en man inte kan få, eller bibehålla, en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge. Tadalafil Lilly har visat sig signifikant förbättra förmågan att få en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge.

Tadalafil Lilly innehåller den aktiva substansen tadalafil som tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare. Tadalafil Lilly verkar vid sexuell stimulering genom att blodkärlen i penis slappnar av, så att blod kan strömma in. Detta resulterar i förbättrad erektil funktion. Om du inte har erektil dysfunktion hjälper inte Tadalafil Lilly.

Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly**

**Ta inte Tadalafil Lilly om du:**

- är allergisk mot tadalafil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tar läkemedel som innehåller organiska nitrater eller kväveoxid-donatorer som t ex amylnitrit. Dessa läkemedel ("nitrater") används för att behandla kärlkramp (bröstmärta). Tadalafil Lilly har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrat eller är osäker, ska du tala med din läkare.
- har en allvarlig hjärtsjukdom eller nyligen har haft en hjärtattack inom de senaste 90 dagarna.
- nyligen har haft slaganfall (stroke) inom de senaste 6 månaderna.
- har lågt blodtryck eller okontrollerat högt blodtryck.
- någonsin tidigare har förlorat synen på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), så kallad "stroke i ögat".
- tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5 hämmare), så som Tadalafil Lilly, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Tadalafil Lilly.

Tänk på att sexuellt umgänge utgör en möjlig risk för patienter med hjärtsjukdom, eftersom det anstränger hjärtat mer än vanligt. Om du har problem med hjärtat ska du tala om det för din läkare.

Innan du tar tablettorna, tala om för din läkare om du har:

- sicklecellanemi (onormala röda blodkroppar)
- multipelt myelom (cancer i benmärgen)
- leukemi (blodcellscancer)
- deformerad penis
- allvarlig levernjursjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Det är inte känt om Tadalafil Lilly är effektivt hos patienter som har genomgått:

- bäckenoperation
- operation där delar av, eller hela, prostatakörteln avlägsnas och där nerverna inte bevaras (radikal icke-nervsparande prostatektomi).

Om du får en plötslig synnedsättning, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar Tadalafil Lilly, ska du avbryta behandlingen med Tadalafil Lilly och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av kvinnor.

## Barn och ungdomar

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av barn och ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Tadalafil Lilly

Tala alltid om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Tadalafil Lilly om du redan tar nitrater.

Vissa läkemedel kan påverkas av Tadalafil Lilly eller påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- alfa-blockerare (används för att behandla högt blodtryck eller urinvägssymtom relaterade till förstörd prostata hos män)
- något annat läkemedel för högt blodtryck
- riociguat
- en 5-alfa reduktashämmare (som används för att behandla benign prostatahyperplasi)
- läkemedel så som ketokonazol eller itrokonazol (för att behandla svampinfektioner) och proteashämmare för behandling av AIDS eller HIV infektion
- erytromycin eller claritromycin (antibiotika för behandling av bakteriell infektion)
- fenobarbital, fenytoin och karbamazepin (antiepileptiska läkemedel)
- rifampicin (antibiotika för behandling av mykobakteriell infektion)
- andra behandlingar för erektil dysfunktion.

## Tadalafil Lilly med dryck och alkohol

För information om påverkan av alkohol, se avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera och skall intas med försiktighet. Tala med din läkare för ytterligare information.

### **Fertilitet**

När hundar behandlades sågs en minskning av sperma. Minskning av sperma har setts hos några män. Det är osannolikt att denna minskning av sperma skulle leda till infertilitet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats av några av de män som tagit Tadalafil Lilly i de kliniska studierna. Känn efter hur du reagerar på tabletterna innan du kör bil eller använder maskiner.

### **Tadalafil Lilly innehåller laktos:**

Om du från din doktor fått bekräftat att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Tadalafil Lilly innehåller natrium**

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

## **3. Hur du tar Tadalafil Lilly**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tadalafil Lilly tabletter intas genom munnen och är endast avsedda för män. Svälj tablettens hel med lite vatten. Tablettens tas oberoende av måltid.

**Den rekommenderade dosen** är en 10 mg tablett före sexuell aktivitet. Om effekten är för svag av denna dos kan läkaren öka dosen till 20 mg. Tadalafil Lilly tabletter intas genom munnen.

Tadalafil Lilly kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet. Effekten av Tadalafil Lilly kan kvarstå upp till 36 timmar efter tablettintag.

Ta inte Tadalafil Lilly mer än en gång per dag. Tadalafil Lilly 10 mg och 20 mg är avsett att användas före förväntad sexuell aktivitet och rekommenderas inte att användas kontinuerligt varje dag.

Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

Alkoholintag kan påverka din förmåga att få erektion och kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Undvik intag av stora mängder alkohol (0,08 % eller mer i blodet) när du har tagit eller planerar att ta Tadalafil Lilly eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **Om du har tagit för stor mängd av Tadalafil Lilly**

Kontakta din läkare. Du kan få biverkningar beskrivna i avsnitt 4.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.

### **Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (frekvens mindre vanlig).
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart.

- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit Tadalafil Lilly (frekvens sällsynt). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare.
- plötslig synförlust (frekvens sällsynt), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Andra biverkningar har rapporterats:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk, ryggsmärta, muskelvärk, smärta i armar och ben, ansiktsrodnad, nästäppa och matsmältningsbesvär.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel, magsmärta, illamående, kräkningar, reflux, dimsyn, smärta i ögonen, andningssvårigheter, förekomst av blod i urinen, förlängd erektion, hjärtklappning, snabba hjärtslag, högt blodtryck, lågt blodtryck, näsblod, tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla), svullna händer, fötter eller anklar och trötthet.

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svimning, krampanfall och tillfällig minnesförlust, svullna ögonlock, röda ögon, plötslig förämring eller förlust av hörsel, utslag (kliande röda små blåsor på huden), blödning från penis, förekomst av blod i sperma och ökad svettning.

Hjärtattack och slaganfall har rapporterats sällsynt hos män som intagit Tadalafil Lilly. De flesta, men inte alla, hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet.

Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen har rapporterats sällsynt.

**Ytterligare några sällsynta biverkningar** som inte observerades i de kliniska prövningarna, har rapporterats av män som tar Tadalafil Lilly. Dessa är:

- migrän, ansiktssvullnad, allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg, allvarliga hudutslag, störningar i blodflödet till ögonen, oregelbundna hjärtslag, kärlkramp och plötslig hjärtdöd.
- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Biverkningen yrsel har rapporterats oftare hos män över 75 år som tar Tadalafil Lilly. Diarré har rapporterats oftare hos män över 65 år som tar Tadalafil Lilly.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP och blisterkartan efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den **aktiva** substansen är tadalafil. En tablett innehåller 10 mg tadalafil.
- **Övriga innehållsämnen** är:
  - Tablettkärna:** laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, se avsnitt 2 ”Tadalafil Lilly innehåller laktos”.
  - Filmdragering:** laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tadalafil Lilly 10 mg är en ljusgul och filmdragerad tablett. Den är mandelformad och märkt med ”C 10” på ena sidan. Tablettens storlek är 10,81 x 6,59 mm.

Tadalafil Lilly 10 mg tillhandahålls i tryckförpackning innehållande 4 tabletter.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**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 68 17 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 663 5000

**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 Pārštāvniecība 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) 8 737 88 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den (datum)**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Tadalafil Lilly 20 mg filmdragerade tabletter** tadalafil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tadalafil Lilly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly
3. Hur du tar Tadalafil Lilly
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad är Tadalafil Lilly och vad används det för**

Tadalafil Lilly är en behandling för vuxna män med erektil dysfunktion. Detta innebär att en man inte kan få, eller bibehålla, en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge. Tadalafil Lilly har visat sig signifikant förbättra förmågan att få en hård, erigerad penis, tillräcklig för sexuellt umgänge.

Tadalafil Lilly innehåller den aktiva substansen tadalafil som tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare. Tadalafil Lilly verkar vid sexuell stimulering genom att blodkärlen i penis slappnar av, så att blod kan strömma in. Detta resulterar i förbättrad erektil funktion. Om du inte har erektil dysfunktion hjälper inte Tadalafil Lilly.

Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tadalafil Lilly**

**Ta inte Tadalafil Lilly om du:**

- är allergisk mot tadalafil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tar läkemedel som innehåller organiska nitrater eller kväveoxid-donatorer som t ex amylnitrit. Dessa läkemedel ("nitrater") används för att behandla kärlkramp (bröstmärta). Tadalafil Lilly har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrat eller är osäker, ska du tala med din läkare.
- har en allvarlig hjärtsjukdom eller nyligen har haft en hjärtattack inom de senaste 90 dagarna.
- nyligen har haft slaganfall (stroke) inom de senaste 6 månaderna.
- har lågt blodtryck eller okontrollerat högt blodtryck.
- någonsin tidigare har förlorat synen på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), så kallad "stroke i ögat".
- tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare (fosfodiesteras typ 5 hämmare), så som Tadalafil Lilly, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.



## **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Tadalafil Lilly.

Tänk på att sexuellt umgänge utgör en möjlig risk för patienter med hjärtsjukdom, eftersom det anstränger hjärtat mer än vanligt. Om du har problem med hjärtat ska du tala om det för din läkare.

Innan du tar tablettorna, tala om för din läkare om du har:

- sicklecellanemi (onormala röda blodkroppar)
- multipelt myelom (cancer i benmärgen)
- leukemi (blodcellscancer)
- deformerad penis
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Det är inte känt om Tadalafil Lilly är effektivt hos patienter som har genomgått:

- bäckenoperation
- operation där delar av, eller hela, prostatakörteln avlägsnas och där nerverna inte bevaras (radikal icke-nervsparande prostatektomi).

Om du får en plötslig synnedsättning, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar Tadalafil Lilly, ska du avbryta behandlingen med Tadalafil Lilly och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av kvinnor.

## **Barn och ungdomar**

Tadalafil Lilly är inte avsett för användning av barn och ungdomar under 18 år.

## **Andra läkemedel och Tadalafil Lilly**

Tala alltid om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Tadalafil Lilly om du redan tar nitrater.

Vissa läkemedel kan påverkas av Tadalafil Lilly eller påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- alfa-blockerare (används för att behandla högt blodtryck eller urinvägssymtom relaterade till förstörd prostata hos män)
- något annat läkemedel för högt blodtryck
- riociguat
- en 5-alfa reduktashämmare (som används för att behandla benign prostatahyperplasi)
- läkemedel så som ketokonazol eller itrokonazol (för att behandla svampinfektioner) och proteashämmare för behandling av AIDS eller HIV infektion
- erytromycin eller claritromycin (antibiotika för behandling av bakteriell infektion)
- fenobarbital, fenytoin och karbamazepin (antiepileptiska läkemedel)
- rifampicin (antibiotika för behandling av mykobakteriell infektion) andra behandlingar för erektil dysfunktion.

## **Tadalafil Lilly med dryck och alkohol**

För information om påverkan av alkohol, se avsnitt 3. Grapefruktjuice kan påverka hur väl Tadalafil Lilly kommer att fungera och skall intas med försiktighet. Tala med din läkare för ytterligare information.

### **Fertilitet**

När hundar behandlades sågs en minskning av sperma. Minskning av sperma har setts hos några män. Det är osannolikt att denna minskning av sperma skulle leda till infertilitet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats av några av de män som tagit Tadalafil Lilly i de kliniska studierna. Känn efter hur du reagerar på tablettorna innan du kör bil eller använder maskiner.

### **Tadalafil Lilly innehåller laktos:**

Om du från din doktor fått bekräftat att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Tadalafil Lilly innehåller natrium**

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

## **3. Hur du tar Tadalafil Lilly**

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tadalafil Lilly tabletter intas genom munnen och är endast avsedda för män. Svälj tablettens hel med lite vatten. Tablettens kan tas oberoende av måltid.

**Den rekommenderade dosen** är en 10 mg tablett före sexuell aktivitet. Du har fått dosen 20 mg då din läkare ansett att den rekommenderade dosen 10 mg är för svag.

Tadalafil Lilly kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet. Effekten av Tadalafil Lilly kan kvarstå upp till 36 timmar efter tablettintag.

Ta inte Tadalafil Lilly mer än en gång per dag. Tadalafil Lilly 10 mg och 20 mg är avsett att användas före förväntad sexuell aktivitet och rekommenderas inte att användas kontinuerligt varje dag.

Det är viktigt att komma ihåg att Tadalafil Lilly inte har någon effekt, om du inte är sexuellt stimulerad. Behovet av förspel för dig och din partner är detsamma som när du inte har tagit något läkemedel för erektil dysfunktion.

Alkoholintag kan påverka din förmåga att få erektion och kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Undvik intag av stora mängder alkohol (0,08 % eller mer i blodet) när du har tagit eller planerar att ta Tadalafil Lilly eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **Om du har tagit för stor mängd av Tadalafil Lilly**

Kontakta din läkare. Du kan få biverkningar beskrivna i avsnitt 4.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.

##### **Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (frekvens mindre vanlig)
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart
- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit Tadalafil Lilly (frekvens sällsynt). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare
- plötslig synförlust (frekvens sällsynt), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Andra biverkningar har rapporterats:

##### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk, ryggsmärta, muskelsmärta, smärta i armar och ben, ansiktsrodnad, nästäppa och matsmältningsbesvär.

##### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel, magsmärta, illamående, kräkningar, reflux, dimsyn, smärta i ögonen, andningssvårigheter, förekomst av blod i urinen, förlängd erektion, hjärtklappning, snabba hjärtslag, högt blodtryck, lågt blodtryck, näsblod, tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla), svullna händer, fötter eller anklar och trötthet.

##### **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svimning, krampanfall och tillfällig minnesförlust, svullna ögonlock, röda ögon, plötslig förämring eller förlust av hörsel, utslag (kliande röda små blåsor på huden), blödning från penis, förekomst av blod i sperma och ökad svettning.

Hjärtattack och slaganfall har rapporterats sällsynt hos män som intagit Tadalafil Lilly. De flesta hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet.

Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen har rapporterats sällsynt.

**Ytterligare några sällsynta biverkningar** som inte observerades i de kliniska prövningarna, har rapporterats av män som tar Tadalafil Lilly. Dessa är:

- migrän, ansiktssvullnad, allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg, allvarliga hudutslag, störningar i blodflödet till ögonen, oregelbundna hjärtslag, kärlkramp och plötslig hjärtdöd.
- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Biverkningen yrsel har rapporterats oftare hos män över 75 år som tar Tadalafil Lilly. Diarré har rapporterats oftare hos män över 65 år som tar Tadalafil Lilly.

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tadalafil Lilly ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP och blisterkartan efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den **aktiva** substansen är tadalafil. En tablett innehåller 20 mg tadalafil.
- **Övriga innehållsämnen** är:
  - Tablettkärna:** laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, se avsnitt 2 "Tadalafil Lilly innehåller laktos".
  - Filmdragering:** laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), talk.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tadalafil Lilly 20 mg är en gul och filmdragerad tablett. Den är mandelformad och märkt med "C 20" på ena sidan. Tablettens storlek är 12,09 x 7,37 mm.

Tadalafil Lilly 20 mg tillhandahålls i tryckförpackning innehållande 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

**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 68 17 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 663 5000

**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 Pārštāvniecība 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) 8 737 88 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den (datum)**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för tadalafil är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om serös central korioretinopati från litteraturen och spontana rapporter inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och/eller re-challenge och med tanke på en möjlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan tadalafil och central serös korioretinopati åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tadalafil bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tadalafil anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tadalafil är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.