

Cialis®

M R EF

Lilly

Filmdragerad tablett 10 mg

(ljusgul, mandelformad, märkt C 10 på ena sidan, 6,5 x 11,0 mm utan skåra)

Läkemedel vid erektil dysfunktion

Aktiv substans:

Tadalafil

ATC-kod:

G04BE08

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Cialis® filmdragerad tablett 10 mg och 20 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 25 augusti 2023.

Indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

För att tadalafil skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

CIALIS skall inte användas av kvinnor.

Kontraindikationer

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

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 CIALIS kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt Interaktioner).

CIALIS 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.

CIALIS är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5 hämmare eller inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Dosering

Dosering

Vuxna män

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

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg provas. 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 CIALIS 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 CIALIS 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)

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 Farmakokinetik).

Män med diabetes

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av CIALIS för en pediatrisk population, med indikationen erektil dysfunktion.

Administreringssätt

CIALIS tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg för oral användning.

Varningar och försiktighet

Före behandling med CIALIS

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 Farmakodynamik), som kan förstärka den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt Kontraindikationer).

Efter en adekvat, medicinsk undersökning bör den potentiellt bakomliggande orsaken till den erektila dysfunktionen identifieras och lämplig behandling fastställas. Det är inte känt om CIALIS 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 arytmi, 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 CIALIS, till sexuell aktivitet eller till en kombination av dessa eller andra faktorer.

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

Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av CIALIS 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 skall ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta CIALIS och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt Kontraindikationer).

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 CIALIS är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C). Om CIALIS 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.

CIALIS 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 CIALIS 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 Interaktioner).

CIALIS och andra behandlingar av erektil dysfunktion

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

Laktos

CIALIS 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".

Interaktioner

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

Effekter av andra substanser på tadalafil

Hämmare av cytokrom P450

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

Inducere av cytokrom P450

En CYP3A4-inducere, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88% i jämförelse med AUC-värdet för enbart tadalafil (10 mg). Denna reduktion kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförsel av andra CYP3A4-inducere, 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 CIALIS kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt Kontraindikationer). Resultat från en klinisk studie, i vilken 150 försökspersoner erhöll 20 mg tadalafil dagligen i sju dagar och 0,4 mg nitroglycerin sublinguellt vid olika tidpunkter, visade att interaktion en varade i mer än 24 timmar och inte kunde detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil dosen. Hos patienter som förskrivits CIALIS 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 CIALIS 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 Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer).

5 - alfa reduktashämmare

I en klinisk studie som jämförde tadalafil 5 mg och samtidig administrering av finasterid 5 mg med placebo och finasterid 5 mg för lindring av symtom på BPH, identifierades inga nya biverkningar. En formell läkemedelsinteraktionsstudie som utvärderar effekten av tadalafil och 5-alfa reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iaktas då tadalafil administreras samtidigt med 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 absorptionshastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag). Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40% alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni, och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450

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

CYP2C9 substrat (t.ex. R-warfarin)

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

Acetylsalicylsyra

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

Läkemedel för behandling av diabetes

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

Graviditet

CIALIS 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 Prekliniska uppgifter). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av CIALIS under graviditeten.

Amning

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. CIALIS 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 Farmakodynamik och Prekliniska uppgifter).

Trafik

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har gjorts. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på CIALIS, innan de kör bil eller handhar maskiner.

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som tagit CIALIS för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos CIALIS. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med CIALIS 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 CIALIS 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).

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem ²	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² , krampanfall ² , transitorisk amnesi	
<i>Ögon</i>				
		Dimsyn, smärtförmimmelser i ögonen,	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ² , retinalkärlsocklusion ²	Central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus	Plötslig dövhet	

Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat¹</i>				
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arrytmi ²	
<i>Blodkärlet</i>				
	Blodvallning	Hypotoni ³ , hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
<i>Magtarmkanalen</i>				
	Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
		Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom ² , exfoliativ dermatit ² , hyperhidros (svettningar)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteterna			
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Förlängd erektion	Priapism, penile hemorragi, hematospermi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
		Bröstsmärta ¹ , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem ² , plötslig hjärtdöd ^{1,2}	

1. De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).
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 EKG-avvikelser, framförallt sinusbradykardi, har rapporterats hos patienter som behandlats med tadalafil en gång dagligen, jämfört med placebo. De flesta av EKG-avvikelseerna 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tadalafil är en 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 CIALIS 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 CIALIS potentiella påverkan på spermatogenesisen. CIALIS 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 CIALIS förbättrade erektionen jämfört med 35% för dem som fick placebo. Patienter med erektil dysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erektion efter intag av CIALIS (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 CIALIS, 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.

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 utfördes för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningar som man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

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

Farmakokinetik

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

Leverinsufficiens

Tadalafilexponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh 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 CIALIS 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.

Prekliniska uppgifter

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

Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som erhållit upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råttor var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råtta var AUC för beräknat, fritt läkemedel 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 Farmakodynamik.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

CIALIS 10 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 10 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt:

1 dragerad tablett innehåller 170 mg laktosmonohydrat.

CIALIS 20 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Hydroxietylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Triacetin
Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Tadalafil

Miljörisk: Användning av tadalafil har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Tadalafil bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Tadalafil har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

ENVIRONMENTAL RISK CLASSIFICATION

Predicted Environmental Concentration (PEC)

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \times 1000000000 \times (100 - R)) \div (365 \times P \times V \times D \times 100)$$
$$= 0,0000015 \times A \times (100 - 0)$$
$$= 0,0000015 \times 12,437171238765 \times 100$$
$$= 0,0019 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 12,437171238765 kg (total amount sold in Sweden in 2020, data from IQVIA). This number is not adjusted for metabolism.
R = 0% removal rate in a sewage treatment plant
P = 9000000 population of Sweden
V = 200 L of wastewater per capita per day (ECHA 2016)
D = 10, dilution of wastewater by surface water flow (ECHA 2016)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Species	Study Description and Results	Study Number	Guideline
Algae <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 hour exposure Average specific growth rate: EC50growth rate: >1200 µg/L NOECgrowth rate: 1200 µg/L Yield*: EC50yield: >1200 µg/L NOECyield: 300 µg/L	1982.6290 (2008)	OECD 201
Crustacean <i>Daphnia magna</i> (acute)	48 hr immobilization EC50: >2000 µg/L NOEC: 2000 µg/L	303/687 (1995)	OECD 202

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

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

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

Calculation of PNEC

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

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

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

PEC/PNEC Ratio

$$\text{PEC/PNEC} = 0,0019 \div 48 = 0,00004$$

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

DEGRADATION CLASSIFICATION

Biotic Degradation

Ready degradability:

Tadalafil has not been tested for ready biodegradability. However, tadalafil is assumed to be not readily biodegradable given the small amount of $^{14}\text{CO}_2$ evolved (~5% of applied radioactivity) when ^{14}C -tadalafil was incubated with sewage sludge for 85 days (Study 1982.6287, OECD 302A, a test of inherent degradability).

Inherent degradability:

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

Simulation study:

Tadalafil was transformed in two water-sediment systems in which radiolabelled tadalafil was incubated under aerobic conditions for 108 days (OECD 308; Study 1982.6288). Parent tadalafil disappeared from the overlying water with a DT50 of approximately 4 days. Dissipation of tadalafil was due to partitioning to sediment and to primary and ultimate degradation. The sediment was extracted three times with solvent systems of varying polarity (1. Acetonitrile, 2. Acetonitrile:water 80:20, 3. Acetonitrile:water:hydrochloric acid 80:20:0.1 v:v) and the pooled extract was characterized for parent and transformation products. By the

end of the study, several polar transformation products were observed and 1,8% and 3,4% of the applied radioactivity evolved as $^{14}\text{CO}_2$ over the 108 day study. Approximately 25% and 30% of the radioactivity could not be extracted from the sediment. The calculated half-lives for dissipation of tadalafil from the whole system (via degradation and irreversible binding to sediment) were 70 and 117 days.

Abiotic Degradation

Tadalafil is stable with respect to hydrolysis (OECD 111; Study 1982.6281). Based on the lack of observed degradation in the algae toxicity study (Study 1982.6290) under continuous light conditions for 72 hours, tadalafil is stable with respect to photolysis.

Justification of the degradation phrase:

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

Bioaccumulation

Partition coefficient:

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

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

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

Excretion (metabolism)

In humans, tadalafil is transformed into metabolites that are at least 45 times less potent based on *in vitro* phosphodiesterase 5 inhibition. Based on quantification of residue excretion in humans, one-third, at most, of the total dose is excreted as tadalafil. Thus, human metabolism can be estimated to reduce the amount of tadalafil that reaches the sewage treatment facility by at least two-thirds. For this risk assessment, however, a worst-case total residues approach will be taken; that is, tadalafil and its human metabolites will be considered to have the same activity.

PBT/vPvB ASSESSMENT

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

References

ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation. Version 3.0
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r16_en.pdf
Eli Lilly and Company Safety Data Sheet. 04 November 2015. Cialis®. <http://ehs.lilly.com/msds/Cialis.pdf>
Study 1982.6287. 2008. [^{14}C]Tadalafil (^{14}C -LY450190) - Determination of the Inherent Biodegradability and Adsorption by the SCAS Test, Modified from OECD Guideline 302A. Eli Lilly and Company.

Study 1982.6281. 2008. Determination of the Abiotic Degradation of Tadalafil (LY450190) by Hydrolysis at Three Different pH Values Following OECD Guideline 111. Eli Lilly and Company.

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

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

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

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

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

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

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg ljusgul, mandelformad, märkt C 10 på ena sidan, 6,5 x 11,0 mm utan skåra
4 styck blister (fri prissättning), EF

Filmdragerad tablett 20 mg gul, mandelformad, märkt C 20 på ena sidan, 7,5 x 12,0 mm utan skåra
4 styck blister (fri prissättning), EF

8 styck blister (fri prissättning), EF

12 styck blister (fri prissättning), EF

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 10 mg

Filmdragerad tablett 20 mg