Tadalafil Sandoz

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 10 mg

(Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 11 mm x 6 mm. Tabletten är märkt med ”10” på ena sidan och slät på den andra sidan.)

Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion.

Aktiv substans:

Tadalafil

ATC-kod:

G04BE08

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tadalafil Sandoz filmdragerad tablett 5 mg, 10 mg och 20 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-17.

Indikationer

Tadalafil Sandoz 5 mg, 10 mg och 20 mg filmdragerade tabletter:
Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män. För att tadalafil ska vara effektivt vid behandling av erektil dysfunktion, krävs sexuell stimulering.

Tadalafil Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter:
Behandling av tecken och symtom på benign prostatahyperplasi hos vuxna män.

Tadalafil Sandoz ska 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 de kombinerade effekterna av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt Interaktioner).

Tadalafil 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 med befintlig kardiovaskulär sjukdom.

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte 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 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 guanylatcyklasstimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Erektil dysfunktion hos vuxna män
Den rekommenderade dosen av tadalafil är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil 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 ska 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 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 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 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Män med nedsatt leverfunktion
För behandling av erektil dysfunktion med tadalafil 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 klass 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 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Män med diabetes
Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av tadalafil för en pediatrisk population för indikationen erektil dysfunktion.

Administreringssätt
Tadalafil Sandoz tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 5 mg, 10 mg och 20 mg för oral användning.

Varningar och försiktighet

Före behandling med tadalafil
Innan farmakologisk behandling påbörjas ska 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 Farmakodynamik), som kan förstärka den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt Kontraindikationer).

Innan behandling med tadalafil påbörjas hos patienter med benign prostatahyperplasi ska patienterna genomgått en undersökning för att utesluta prostatakarcinom och blivit noggrant bedömda med avseende på av kardiovaskulär status (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 tadalafil är effektivt hos patienter som har genomgått bäckenoperation eller radikal icke-nervsparande prostatektomi.

Kardiovaskulär

Efter godkännandet och/eller vid kliniska studier har allvarliga kardiovaskulära händelser inkluderande hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd, instabil angina pectoris, ventrikulär arytmi, stroke, transitoriska ischemiska attacker, bröstsmärta, hjärtklappning och takykardi rapporterats antingen efter marknadsföring och / eller i kliniska prövningsstudier. 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, 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 leda till symtomgivande hypotension hos vissa patienter (se avsnitt Interaktioner). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutas. 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 att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta tadalafil 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 ochtidigare 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 för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Daglig behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om tadalafil 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 ska 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 ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Användning med CYP3A4-hämmare

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

Tadalafil och andra behandlingar av erektil dysfunktion

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

Tadalafil Sandoz innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 tadalafildos 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 Cmax 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 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 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 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 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 7 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 tadalafildosen. Hos patienter som förskrivits tadalafil 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 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 mg 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 12 timmar och kan vara symtomatisk, 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 iakttas 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 medicinering, 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 medicinering. 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 iakttas då tadalafil administreras samtidigt med 5ARIs.

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.

Etinylestradiol 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 (medelvärdet av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafiltillförsel (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

Tadalafil Sandoz ska inte användas av kvinnor.

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av tadalafil i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Effekter som skulle kunna tyda på försämrad fertilitet sågs hos hundar. Två efterföljande kliniska studier tyder 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

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

Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen
De vanligaste biverkningar som rapporterats hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidens en ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med tadalafil 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 och 4422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov samt daglig dosering för erektil dysfunktion och daglig dosering för behandling av benign prostata hyperplasi.

Frekvenser: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem[2]	
Centrala och perifera nervsystemet				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke[1] (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker[1], migrän[2], krampanfall[2], transitorisk amnesi	
Ögon				
		Dimsyn, smärtförnimmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION)[2], retinalkärlsocklusion[2]	Central serös korioretinopati
Öron och balansorgan				
		Tinnitus	Plötslig dövhet	
Hjärtat[1]				
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris[2], ventrikulär arytmi[2]	
Blodkärl				
	Blodvallning	Hypotoni[3], hypertoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
Magtarmkanalen				
	Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
Hud och subkutan vävnad				
		Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom[2], exfoliativ dermatit[2], hyperhidros (svettningar)	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
Njurar och urinvägar				
		Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
		Förlängd erektion	Priapism, penil hemorragi, hematospermi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
		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 rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska studier .
(3) Oftare rapporterade 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter med erektil dysfunktion. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering ska 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 typ 5 (PDE5). När den sexuella stimuleringen 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 vid behandling av erektil dysfunktion utan sexuell stimulering.

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 nervaktivitet 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 på PDE5 än på PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på 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, mmHg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mmHg) 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 tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans.
Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

Erektil dysfunktion

Tre kliniska studier genomfördes med 1 054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken tadalafil 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.

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 förbättrade erektion en jämfört med 35 % för dem som fick placebo. Patienter med erektil dysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erektion efter intag av tadalafil (86 %, 83 % respektive 72 % för mild, 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, 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.

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 5 mg och 50 % med tadalafil 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 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 5mg en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68% för tadalafil patienterna jämfört med 52% av patienterna i placebogruppen.

Benign prostatahyperplasi
Tadalafil har studerats i 4 kliniska studier som alla pågick under 12 veckor och inkluderade över 1 500 patienter med tecken och symtom på benign prostatahyperplasi. Förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med tadalafil (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 (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 Erectil Function och totala International Prostate Symptom Score i denna studie var 6,5 respektive - 6,1 med tadalafil (5 mg) jämfört med 1,8 respektive -3,8 med placebo. Den genomsnittliga andelen lyckade försök per individ var 71,9 % med tadalafil (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 (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-gruppen (p = 0,307) och -59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg-gruppen (p = 0,538). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförts för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatriska DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av erektil dysfunktion (information om pediatrisk 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. Tadalafil kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos på 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

Distribution

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

Metabolism

Tadalafil metaboliseras i huvudsak 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 terminal 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 mg till 20 mg till friska försökspersoner 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 (5 mg 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 klass 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 klass C) är begränsade. Det finns inga tillgängliga data om administrering en gång dagligen av tadalafil till patienter med försämrad leverfunktion. Om tadalafil förskrivs för administrering en gång dagligen bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

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

Prekliniska uppgifter

Icke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.
Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som erhållit upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råtta var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råtta var AUC för beräknad, fri aktiv substans vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos människa efter en 20 mg dos.
Ingen försämring av fertiliteten observerades för han- och honråttor. Hos hundar, som fått tadalafil i 6 till 12 månader i doser på 25 mg/kg/dygn eller mera (vilket gav en exponering som var minst 3 gånger större [intervall 3,7 – 18,6] än den hos människa efter en 20 mg-dos), regredierade sädeskanalens epitel, vilket resulterade i minskad spermatogenes hos några hundar. Se även avsnitt Farmakodynamik.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
En filmdragerad tablett innehåller 5 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 83,8 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 167,7 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.
Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller 335,4 mg laktos (som monohydrat).

Förteckning över hjälpämnen
Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Povidon K-12
Krospovidon (typ B)
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:
Polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talk
Gul järnoxid (E 172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för tadalafil är framtagen av företaget Lilly för ADCIRCA, Cialis, Cialis®, Tadalafil Lilly

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 (µg/L) = (A x 1000000000 x (100 – R)) ÷ (365 x P x V x D x 100)
= 0,0000015 x A x (100 – 0)
= 0,0000015 x 12,437171238765 x 100
= 0,0019 µg/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 *Pseudokirchneriella subcapitata*	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 *Daphnia magna* (acute)	48 hr immobilization EC50: >2000 µg/L NOEC: 2000 µg/L	303/687 (1995)	OECD 202
Crustacean *Daphnia magna* (chronic)	Full Life-Cycle Toxicity Test (21 days), reproduction, survival, growth NOEC: 480 µg/L	1982.6284 (2008)	OECD 211
Fish, Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss)* (acute)	96 hr acute toxicity LC50: >2100 µg/L NOEC: 2100 µg/L	F00999 (2009)	FDA 4.11
Fish, Fathead Minnows (*Pimephales promelas*) (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
PNEC = 480 µg/L ÷ 10
PNEC = 48 µg/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

PEC/PNEC = 0,0019 ÷ 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:
Tadalifil has not been tested for ready biodegradability. However, tadalafil is assumed to be not readily biodegradable given the small amount of $^{14}CO_2$ 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 $^{14}CO_2$ 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. [^{14}C]Tadalafil ([^{14}C]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
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

5 mg filmdragerade tabletter
Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 8 mm x 4 mm. Tabletten är märkt med ”5” på ena sidan och slät på den andra sidan.

10 mg filmdragerade tabletter
Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 11 mm x 6 mm. Tabletten är märkt med ”10” på ena sidan och slät på den andra sidan.

20 mg filmdragerade tabletter
Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 15 x 9 mm, med ”20” präglat på ena sidan.
Tablettens andra sida har två brytskåror.
Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 5 mg Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 8 mm x 4 mm. Tabletten är märkt med ”5” på ena sidan och slät på den andra sidan.
28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
84 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 10 mg Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 11 mm x 6 mm. Tabletten är märkt med ”10” på ena sidan och slät på den andra sidan.
4 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
12 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
24 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
4 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
24 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 20 mg Ockra- eller gulfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 15 x 9 mm, med ”20” präglat på ena sidan. Tablettens andra sida har två brytskåror.
4 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
8 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
12 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
24 tablett(er) blister (fri prissättning), EF
4 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
8 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
12 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
24 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*