

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder 92 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Lyse orange-gule og mandelformede tabletter, mærket "C 2 ½" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. CIALIS er tilgængeligt i styrker af 2,5, 5, 10 og 20 mg filmovertrukne tabletter.

Voksne mænd

Den anbefalede dosis af CIALIS er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten kan tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, der har effekt ved dosering efter behov, og som forventer et hyppigt brug af CIALIS (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste CIALIS-doser anses for at være passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt, indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

Ældre mænd

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Mænd med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Mænd med nedsat leverfunktion

Den anbefalede dosis af CIALIS er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af CIALIS, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af CIALIS en gang dagligt. (Se pkt. 5.2).

Mænd med diabetes

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

Børn og unge

CIALIS bør ikke anvendes hos personer under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Lægemidler til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, må ikke iværksættes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med et slagtilfælde inden for de seneste 6 måneder

CIALIS er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsettelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel

aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Hos patienter, der er i samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Passende kliniske overvejelser bør gøres vedrørende en mulig dosisjustering af den antihypertensive behandling ved opstart af daglig behandling med tadalafil.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske forsøg. De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til CIALIS, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af CIALIS og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med tage CIALIS og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

På grund af forhøjet tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang dagligt dosering af CIALIS ikke til patienter med svær nyreinsufficiens.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). En gang daglig administration er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

Hos patienter, som er i behandling med alfa₁-blokkere, kan samtidig indgift af CIALIS give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af CIALIS til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

Sikkerheden og effekten af kombinationer af CIALIS og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende sådanne kombinationer.

CIALIS indeholder laktosemonohydrat. CIALIS bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og C_{max} med 15% i forhold til AUC- og C_{max} -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og C_{max} med 22%. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i C_{max} . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88% i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af CIALIS (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis CIALIS før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensin-konverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluazid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se nedenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 forsøg

viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

Co-administration af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (dosis 5 mg daglig og 20 mg som en enkeltdosis) øger den blodtryksænkende virkning af denne alfa-blokker på en signifikant måde. Denne varer mindst tolv timer, kan være symptomatisk og kan inkludere synkope. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4).

I interaktionsforsøg udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der skal dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandlingen bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Alkoholconcentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08%) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse). Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtryksænkning forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40% alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

Det er vist, at tadalafil kan frembringe en øgning af den orale biotilgængelighed af ethinyløstradiol. En lignende øgning kan forventes for oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvens. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidig.

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke forlængelsen af blødningstiden, forårsaget af acetylsalicylsyre.

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske præparater er ikke udført.

4.6 Graviditet og amning

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der er ingen kliniske data for gravide kvinder eksponeret for tadalafil. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene i de kliniske forsøg, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på CIALIS, før de fører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var hovedpine og dyspepsi. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

Nedenstående tabel angiver bivirkninger fra placebokontrollerede kliniske registreringsforsøg hos patienter behandlet med CIALIS efter behov og daglig dosering. Der er også medtaget bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der tog CIALIS efter behov.

Bivirkninger

Hyppighedsestimater: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (bivirkninger, der ikke er rapporteret i registreringsforsøg, kan ikke estimeres ud fra spontane rapporter efter markedsføringen).

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)	Ikke kendt
<i>Immunsystemet</i>				
		Overfølsomhed		
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine	Svimmelhed		Slagtilfælde ¹ Syncope Transitorisk cerebral iskæmi ¹ Migræne	Kramper Forbigående hukommelsestab
<i>Øjne</i>				
		Sløret syn Fornemmelse beskrevet som øjensmerte Hævelse af øjenlåg Konjunktiv hyperæmi	Synsfeltsdefekt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) Retinal vaskulær occlusion
<i>Øre og labyrint</i>				
				Pludselig døvhed ²
<i>Hjerte</i>				
	Palpitation	Tachykardi	Myokardieinfarkt	Ustabil angina pectoris Ventrikulær arytmi

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)	Ikke kendt
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Rødme	Hypotension (mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva) Hypertension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Tilstoppet næse	Epistaxis		
<i>Mave-tarmkanalen</i>				
Dyspepsi	Mavesmerter Gastro-øsofageal reflukssygdom			
<i>Hud og subkutane væv</i>				
		Udslæt Urticaria Hyperhidrosis (stærkt forøget svedsekretion)		Stevens-Johnsons syndrom Eksfoliativ dermatitis
<i>Knogler, let, muskler og bindevæv</i>				
	Rygsmerte Myalgi			
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
			Forlænget erektion	Priapisme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹	Ansigtødem	Pludselig hjertedød ¹

(1) De fleste af de patienter, som disse hændelser blev rapporteret hos, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Efter markedsføringen og i kliniske forsøg er der rapporteret om få tilfælde af pludselig opstået nedsættelse eller tab af hørelsen ved brug af alle PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil.

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt EKG, primært sinus bradycardia, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme EKG'er var ikke associeret med bivirkninger.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser. I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE.

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

In vitro undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar. Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7-PDE10.

Der blev udført tre kliniske forsøg med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for CIALIS taget efter behov. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektile funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuancer testen. Dette resultat er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter vedrørende ændringer i farvesynet var sjældne (< 0,1%) på tværs af alle studier.

Der er blevet udført tre forsøg hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesis af CIALIS 10 mg (ét 6 måneders forsøg) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders forsøg), daglig administration. To af disse tre forsøg viste et fald i spermatocytal og spermatocyt-koncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre så som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2,5, 5 og 10 mg taget én gang dagligt i 3 kliniske forsøg med 853 patienter af forskellig alder (21 – 82 år) og forskellig etnisk oprindelse, med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær) og ætiologi. De fleste patienter i alle tre forsøg havde effekt af tidligere ”efter behov”-behandling med PDE5-inhibitorer. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient var 57 og 67 % på CIALIS 5 mg og 50 % på CIALIS 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % med placebo, i de to primære undersøgelser af effekt hos den generelle population. I forsøget med patienter, der havde erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % på CIALIS 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo.

I et 12-ugers forsøg hos 186 patienter (142 på CIALIS, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48% sammenlignet med 17% med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration (C_{\max}) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så CIALIS kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

Distribution

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94% af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

Hos raske forsøgspersoner genfandt man mindre end 0,0005% af den administrerede dosis i sperma.

Biotransformation

Tadalafil metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Den væsentligste cirkulerende metabolit er methylcatecholglucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent overfor PDE5 end tadalafil. På den baggrund anses den ikke for at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størsteparten i fæces (ca. 61% af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36% af dosis).

Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasma-koncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

Særlige populationer

Ældre

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, hvilket resulterede i en 25% højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

Nyreinsufficiens

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 mg - 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatinin-clearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatinin-clearance 31 til 50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialysepatienter var C_{\max} 41% højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt på eliminationen af tadalafil.

Leverinsufficiens

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen data om administration af én gang dagligt dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis CIALIS ordineres én gang dagligt, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter med diabetes

Eksposeringen for tadalafil (AUC) hos patienter med diabetes var ca. 19% lavere end AUC hos raske forsøgspersoner. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

Der sås ingen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter. Hos hunde, som fik tadalafil dagligt i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket resulterer i en mindst 3 gange større eksposering (fra 3,7 til 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

lactosemonohydrat,
croscarmellosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
mikrokrystallinsk cellulose,
natriumlaurilsulfat,
magnesiumstearat.

Filmovertræk:

lactosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
rød jernoxid (E172)
talkum.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PE/PCTFE blisterkort i pakninger á 28 film-overtrukne tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2002
Dato for fornyelse af tilladelsen: 12. november 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder 127 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Lyse gule og mandelformede tabletter, mærket "C 5" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. CIALIS er tilgængeligt i styrker af 2,5, 5, 10 og 20 mg filmovertrukne tabletter.

Voksne mænd

Den anbefalede dosis af CIALIS er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten kan tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, der har effekt ved dosering efter behov, og som forventer et hyppigt brug af CIALIS (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste CIALIS-doser anses for at være passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt, indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

Ældre mænd

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Mænd med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Mænd med nedsat leverfunktion

Den anbefalede dosis af CIALIS er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af CIALIS, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af CIALIS en gang dagligt. (Se pkt. 5.2).

Mænd med diabetes

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

Børn og unge

CIALIS bør ikke anvendes hos personer under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Lægemidler til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, må ikke iværksættes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med et slagtilfælde inden for de seneste 6 måneder

CIALIS er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsettelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel

aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Hos patienter, der er i samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Passende kliniske overvejelser bør gøres vedrørende en mulig dosisjustering af den antihypertensive behandling ved opstart af daglig behandling med tadalafil.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske forsøg. De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til CIALIS, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af CIALIS og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med tage CIALIS og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

På grund af forhøjet tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang dagligt dosering af CIALIS ikke til patienter med svær nyreinsufficiens.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). En gang daglig administration er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

Hos patienter, som er i behandling med alfa₁-blokkere, kan samtidig indgift af CIALIS give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af CIALIS til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

Sikkerheden og effekten af kombinationer af CIALIS og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende sådanne kombinationer.

CIALIS indeholder lactosemonohydrat. CIALIS bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og C_{max} med 15% i forhold til AUC- og C_{max} -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og C_{max} med 22%. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i C_{max} . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88% i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af CIALIS (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis CIALIS før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluzid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se nedenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 forsøg

viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

Co-administration af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (dosis 5 mg daglig og 20 mg som en enkeltdosis) øger den blodtryks-sænkende virkning af denne alfa-blokker på en signifikant måde. Denne varer mindst tolv timer, kan være symptomatisk og kan inkludere synkope. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4).

I interaktionsforsøg udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der skal dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandlingen bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08%) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions-hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse). Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtryks-sænkning forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40% alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

Det er vist, at tadalafil kan frembringe en øgning af den orale biotilgængelighed af ethinyløstradiol. En lignende øgning kan forventes for oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvens. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidig.

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke forlængelsen af blødningstiden, forårsaget af acetylsalicylsyre.

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske præparater er ikke udført.

4.6 Graviditet og amning

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der er ingen kliniske data for gravide kvinder eksponeret for tadalafil. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene i de kliniske forsøg, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på CIALIS, før de fører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var hovedpine og dyspepsi. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

Nedenstående tabel angiver bivirkninger fra placebokontrollerede kliniske registreringsforsøg hos patienter behandlet med CIALIS efter behov og daglig dosering. Der er også medtaget bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der tog CIALIS efter behov.

Bivirkninger

Hyppighedsestimater: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (bivirkninger, der ikke er rapporteret i registreringsforsøg, kan ikke estimeres ud fra spontane rapporter efter markedsføringen).

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)	Ikke kendt
<i>Immunsystemet</i>				
		Overfølsomhed		
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine	Svimmelhed		Slagtilfælde ¹ Syncope Transitorisk cerebral iskæmi ¹ Migræne ¹	Kramper Forbigående hukommelsestab
<i>Øjne</i>				
		Sløret syn Fornemmelse beskrevet som øjensmerte Hævelse af øjenlåg Konjunktiv hyperæmi	Synsfeltsdefekt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) Retinal vaskulær occlusion
<i>Øre og labyrint</i>				
				Pludselig døvhed ²
<i>Hjerte</i>				
	Palpitation	Tachykardi	Myokardieinfarkt	Ustabil angina pectoris Ventrikulær arytmi

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)	Ikke kendt
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Rødme	Hypotension (mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva) Hypertension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Tilstoppet næse	Epistaxis		
<i>Mave-tarmkanalen</i>				
Dyspepsi ³	Mavesmerter Gastro-øsofageal reflukssygdom			
<i>Hud og subkutane væv</i>				
		Udslæt Urticaria Hyperhidrosis (stærkt forøget svedsekretion)		Stevens-Johnsons syndrom Eksfoliativ dermatitis
<i>Knogler, let, muskler og bindevæv</i>				
	Rygsmerte Myalgi			
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
			Forlænget erektion	Priapisme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹	Ansigtødem ¹	Pludselig hjertedød ¹

(1) De fleste af de patienter, som disse hændelser blev rapporteret hos, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Efter markedsføringen og i kliniske forsøg er der rapporteret om få tilfælde af pludselig opstået nedsættelse eller tab af hørelsen ved brug af alle PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil.

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt EKG, primært sinus bradycardia, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme EKG'er var ikke associeret med bivirkninger.

4.9 Overdosering

Enkeldoser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser. I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE.

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

In vitro undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar. Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7-PDE10.

Der blev udført tre kliniske forsøg med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for CIALIS taget efter behov. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektile funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuancer testen. Dette resultat er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter vedrørende ændringer i farvesynet var sjældne (< 0,1%) på tværs af alle studier.

Der er blevet udført tre forsøg hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesis af CIALIS 10 mg (ét 6 måneders forsøg) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders forsøg), daglig administration. To af disse tre forsøg viste et fald i spermatocytal og spermatocyt koncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre så som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2,5, 5 og 10 mg taget én gang dagligt i 3 kliniske forsøg med 853 patienter af forskellig alder (21 – 82 år) og forskellig etnisk oprindelse, med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær) og ætiologi. De fleste patienter i alle tre forsøg havde effekt af tidligere ”efter behov”-behandling med PDE5-inhibitorer. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient var 57 og 67 % på CIALIS 5 mg og 50 % på CIALIS 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % med placebo, i de to primære undersøgelser af effekt hos den generelle population. I forsøget med patienter, der havde erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % på CIALIS 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo.

I et 12-ugers forsøg hos 186 patienter (142 på CIALIS, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48% sammenlignet med 17% med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration (C_{\max}) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så CIALIS kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

Distribution

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94% af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

Hos raske forsøgspersoner genfandt man mindre end 0,0005% af den administrerede dosis i sperma.

Biotransformation

Tadalafil metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Den væsentligste cirkulerende metabolit er methylcatecholglucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent overfor PDE5 end tadalafil. På den baggrund anses den ikke for at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størsteparten i fæces (ca. 61% af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36% af dosis).

Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasma-koncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

Særlige populationer

Ældre

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, hvilket resulterede i en 25% højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

Nyreinsufficiens

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 mg - 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatinin-clearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatinin-clearance 31 til 50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialysepatienter var C_{\max} 41% højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt på eliminationen af tadalafil.

Leverinsufficiens

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen data om administration af én gang dagligt dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis CIALIS ordineres én gang dagligt, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter med diabetes

Eksposeringen for tadalafil (AUC) hos patienter med diabetes var ca. 19% lavere end AUC hos raske forsøgspersoner. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

Der sås ingen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter. Hos hunde, som fik tadalafil dagligt i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket resulterer i en mindst 3 gange større eksposering (fra 3,7 til 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

lactosemonohydrat,
croscarmellosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
mikrokrystallinsk cellulose,
natriumlaurilsulfat,
magnesiumstearat.

Filmovertræk:

lactosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
talkum.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PE/PCTFE blisterkort i pakninger á 14 og 28 film-overtrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/007-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2002

Dato for fornyelse af tilladelsen: 12. november 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 10 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder 179 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).
Lysegule og mandelformede tabletter, mærket "C 10" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. CIALIS er tilgængeligt i styrker af 2,5, 5, 10 og 20 mg filmovertrukne tabletter.

Voksne mænd

Den anbefalede dosis af CIALIS er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten kan tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, der har effekt ved dosering efter behov, og som forventer et hyppigt brug af CIALIS (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste CIALIS-doser anses for at være passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

Ældre mænd

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Mænd med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis for patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Mænd med nedsat leverfunktion

Den anbefalede dosis af CIALIS er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af CIALIS, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af CIALIS en gang dagligt. (Se pkt. 5.2).

Mænd med diabetes

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

Børn og unge

CIALIS bør ikke anvendes hos personer under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Lægemidler til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, må ikke iværksættes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med et slagtilfælde inden for de seneste 6 måneder

CIALIS er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel

aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske forsøg. De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til CIALIS, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af CIALIS og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med tage CIALIS og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

Hos patienter, som er i behandling med alfa₁-blokkere, kan samtidig indgift af CIALIS give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af CIALIS til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

Sikkerheden og effekten af kombinationer af CIALIS og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende sådanne kombinationer.

CIALIS indeholder lactosemonohydrat. CIALIS bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og C_{max} med 15% i forhold

til AUC- og C_{\max} -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og C_{\max} med 22%. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i C_{\max} . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88% i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af CIALIS (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis CIALIS, før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluzid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se nedenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 forsøg viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

Co-administration af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (dosis 5 mg daglig og 20 mg som en enkelt dosis) øger den blodtryks-sænkende virkning af denne alfa-blokker på en signifikant måde. Denne varer mindst tolv timer, kan være symptomatisk og kan inkludere synkope. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4).

I interaktionsforsøg udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der skal dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til

patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandlingen bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08%) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse). Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtrykssænkning forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40% alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

Det er vist, at tadalafil kan frembringe en øgning af den orale biotilgængelighed af ethinyløstradiol. En lignende øgning kan forventes for oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvens. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidig.

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke forlængelsen af blødningstiden, forårsaget af acetylsalicylsyre.

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske præparater er ikke udført.

4.6 Graviditet og amning

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der er ingen kliniske data for gravide kvinder eksponeret for tadalafil. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlede svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene i de kliniske forsøg, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på CIALIS, før de fører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var hovedpine og dyspepsi. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

Nedenstående tabel angiver bivirkninger fra placebokontrollerede kliniske registreringsforsøg hos patienter behandlet med CIALIS efter behov og daglig dosering. Der er også medtaget bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der tog CIALIS efter behov.

Bivirkninger

Hyppighedsestimater: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$); Sjældent ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjældent ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (bivirkninger, der ikke er rapporteret i registreringsforsøg, kan ikke estimeres ud fra spontane rapporter efter markedsføringen).

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)	Sjældent ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)	Ikke kendt
<i>Immunsystemet</i>				
		Overfølsomhed		
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine	Svimmelhed		Slagtilfælde ¹ Syncope Transitorisk cerebral iskæmi ¹ Migræne	Kramper Forbigående hukommelsestab
<i>Øjne</i>				
		Sløret syn Fornemmelse beskrevet som øjensmerte Hævelse af øjenlåg Konjunktiv hyperæmi	Synsfeltsdefekt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) Retinal vaskulær occlusion
<i>Øre og labyrint</i>				
				Pludselig døvhed ²
<i>Hjerte</i>				
	Palpitation	Tachykardi	Myokardieinfarkt ¹	Ustabil angina pectoris Ventrikulær arytmi
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Rødme	Hypotension (mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva) Hypertension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Tilstoppet næse	Epistaxis		

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)	Ikke kendt
<i>Mave-tarmkanalen</i>				
Dyspepsi	Mavesmerter Gastro-øsofageal reflukssygdom			
<i>Hud og subkutane væv</i>				
		Udslæt Urticaria Hyperhidrosis (stærkt forøget svedsekretion)		Stevens-Johnsons syndrom Eksfoliativ dermatitis
<i>Knogler, let, muskler og bindevæv</i>				
	Rygsmerte Myalgi			
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
			Forlænget erektion	Priapisme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
		Brystsmerte ¹	Ansigtødem	Pludselig hjertedød ¹

(1) De fleste af de patienter, disse hændelser blev rapporteret hos, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Efter markedsføringen og i kliniske forsøg er der rapporteret om få tilfælde af pludselig opstået nedsættelse eller tab af hørelsen ved brug af alle PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil.

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt EKG, primært sinus bradycardia, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme EKG'er var ikke associeret med bivirkninger.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser. I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE.

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

In vitro undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer.

Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar. Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7-PDE10.

Der blev udført tre kliniske forsøg med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for CIALIS. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektil funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuancer testen. Dette resultat er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter vedrørende ændringer i farvesynet var sjældne (< 0,1%) på tværs af alle studier.

Der er blevet udført tre forsøg hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesis af CIALIS 10 mg (ét 6 måneders forsøg) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders forsøg), daglig administration. To af disse tre forsøg viste et fald i spermatocytal og spermatocytkoncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre så som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2 til 100 mg i 16 kliniske forsøg med 3250 patienter, inklusiv patienter med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær), ætiologi, alder (fra 21-86 år) og etnisk baggrund. De fleste patienter rapporterede erektil dysfunktion af mindst 1 års varighed. I de primære undersøgelser af effekt hos den generelle population rapporterede 81% af patienterne, at CIALIS forbedrede deres erektion, i forhold til 35% for placebo. Desuden rapporterede patienter med erektil dysfunktion i alle sværhedsgrader forbedrede erektioner, når de tog CIALIS (86%, 83% og 72% for henholdsvis mild, moderat og svær i forhold til 45%, 42% og 19% for placebo). I de primære undersøgelser af effekt var 75% af samlejeforsøgene vellykkede hos patienter, som blev behandlet med CIALIS, sammenlignet med 32% for placebo.

I et 12-ugers forsøg hos 186 patienter (142 på CIALIS, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektil funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48% sammenlignet med 17% med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration (C_{max}) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så CIALIS kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

Distribution

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94% af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

Hos raske forsøgspersoner genfandttes mindre end 0,0005% af den administrerede dosis i sperma.

Biotransformation

Tadalafil metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Den væsentligste cirkulerende metabolit er methylcatecholglucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent overfor PDE5 end tadalafil. På den baggrund anses den ikke for at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størstedelen i fæces (ca. 61% af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36% af dosis).

Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasma-koncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

Særlige populationer

Ældre

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, hvilket resulterede i en 25% højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

Nyreinsufficiens

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 mg - 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatinin-clearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatinin-clearance 31 til 50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialysepatienter var C_{max} 41% højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt på eliminationen af tadalafil.

Leverinsufficiens

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

Patienter med diabetes

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos patienter med diabetes var ca. 19% lavere end AUC hos raske forsøgspersoner. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

Der sås ingen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter. Hos hunde, som fik tadalafil dagligt i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket resulterer i en mindst 3 gange større eksponering (fra 3,7 til 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

lactosemonohydrat,
croscarmellosematrium,
hydroxypropylcellulose,
mikrokrystallinsk cellulose,
natriumlaurilsulfat,
magnesiumstearat.

Filmovertræk:

lactosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
talkum.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PE/PCTFE blisterkort i pakninger á 4 film-overtrukne tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten

Holland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2002

Dato for fornyelse af tilladelsen: 12. november 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 20 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukken tablet indeholder 245 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Gule og mandelformede tabletter, mærket "C 20" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral brug. CIALIS er tilgængeligt i styrker af 2,5, 5, 10 og 20 mg filmovertrukne tabletter.

Voksne mænd

Den anbefalede dosis af CIALIS er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten kan tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, der har effekt ved dosering efter behov, og som forventer et hyppigt brug af CIALIS (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste CIALIS-doser anses for at være passende, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt, indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

Ældre mænd

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Mænd med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis for patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Mænd med nedsat leverfunktion

Den anbefalede dosis af CIALIS er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af CIALIS, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af CIALIS en gang dagligt. (Se pkt. 5.2).

Mænd med diabetes

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

Børn og unge

CIALIS bør ikke anvendes hos personer under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Dette menes at være et resultat af den kombinerede effekt af nitrater og tadalafil på nitrogenoxid/cGMP-syntesevejen. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Lægemidler til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, må ikke iværksættes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske forsøg og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med et slagtilfælde inden for de seneste 6 måneder

CIALIS er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsettelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4.).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel

aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, slagtilfælde, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske forsøg. De fleste af de patienter, for hvilke disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til CIALIS, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af CIALIS og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med tage CIALIS og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusiv CIALIS, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

Hos patienter, som er i behandling med alfa₁-blokkere, kan samtidig indgift af CIALIS give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af CIALIS til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

Sikkerheden og effekten af kombinationer af CIALIS og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Derfor kan det ikke anbefales at anvende sådanne kombinationer.

CIALIS indeholder lactosemonohydrat. CIALIS bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

Andre lægemidlers virkning på tadalafil

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og C_{max} med 15% i forhold

til AUC- og C_{\max} -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og C_{\max} med 22%. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i C_{\max} . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88% i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

Tadalafils virkning på andre lægemidler

Det er i kliniske forsøg vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af CIALIS kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk forsøg, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af CIALIS (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis CIALIS før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), beta-blokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluzid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende medicin, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se nedenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 forsøg viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

Co-administration af doxazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (dosis 5 mg daglig og 20 mg som en enkelt dosis) øger den blodtryks-sænkende virkning af denne alfa-blokker på en signifikant måde. Denne varer mindst tolv timer, kan være symptomatisk og kan inkludere synkope. Denne kombination kan derfor ikke tilrådes (se pkt. 4.4).

I interaktionsforsøg udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin. Der skal dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til

patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandlingen bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08%) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse). Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtrykssænkning forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40% alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

Det er vist, at tadalafil kan frembringe en øgning af den orale biotilgængelighed af ethinyløstradiol. En lignende øgning kan forventes for oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjerterefreknens. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den overvejes, når disse lægemidler administreres samtidig.

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat), og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintiden induceret af warfarin.

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forstærkede ikke forlængelsen af blødningstiden, forårsaget af acetylsalicylsyre.

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske præparater er ikke udført.

4.6 Graviditet og amning

CIALIS er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der er ingen kliniske data for gravide kvinder eksponeret for tadalafil. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlede svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene i de kliniske forsøg, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på CIALIS, før de fører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var hovedpine og dyspepsi. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

Nedenstående tabel angiver bivirkninger fra placebokontrollerede kliniske registreringsforsøg hos patienter behandlet med CIALIS efter behov og daglig dosering. Der er også medtaget bivirkninger, som er rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der tog CIALIS efter behov.

Bivirkninger

Hyppighedsestimater: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (bivirkninger, der ikke er rapporteret i registreringsforsøg, kan ikke estimeres ud fra spontane rapporter efter markedsføringen).

Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)	Ikke kendt
<i>Immunsystemet</i>				
		Overfølsomhed		
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine	Svimmelhed		Slagtilfælde ¹ Syncope Transitorisk cerebral iskæmi ¹ Migræne	Kramper Forbigående hukommelsestab
<i>Øjne</i>				
		Sløret syn Fornemmelse beskrevet som øjensmerte Hævelse af øjenlåg Konjunktiv hyperæmi	Synsfeltsdefekt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) Retinal vaskulær occlusion
<i>Øre og labyrint</i>				
				Pludselig døvhed ²
<i>Hjerte</i>				
	Palpitation	Tachykardi	Myokardieinfarkt	Ustabil angina pectoris Ventrikulær arytmi
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Rødme	Hypotension (mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva) Hypertension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Tilstoppet næse	Epistaxis		

Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til, <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til, <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til, <1/1.000)	Ikke kendt
<i>Mave-tarmkanalen</i>				
Dyspepsi ³	Mavesmerter Gastro-øsofageal reflukssygdom			
<i>Hud og subkutane væv</i>				
		Udslæt Urticaria Hyperhidrosis (stærkt forøget svedsekretion)		Stevens-Johnsons syndrom Eksfoliativ dermatitis
<i>Knogler, let, muskler og bindevæv</i>				
	Rygsmerte Myalgi			
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
			Forlænget erektion	Priapisme
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
		Brystsmerte ¹	Ansigtødem	Pludselig hjertedød ¹

(1) De fleste af de patienter, disse hændelser blev rapporteret hos, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Efter markedsføringen og i kliniske forsøg er der rapporteret om få tilfælde af pludselig opstået nedsættelse eller tab af hørelsen ved brug af alle PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil.

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt EKG, primært sinus bradycardia, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme EKG'er var ikke associeret med bivirkninger.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. Bivirkningerne var de samme som dem, der ses ved lavere doser. I tilfælde af overdosering iværksættes normal støttende behandling efter behov. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE.

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

In vitro undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor af PDE5. PDE5 er et enzym, som findes i den glatte muskulatur i corpus cavernosum, i vaskulær og visceral glat muskulatur, skeletmuskulatur, blodplader, nyrer, lunger samt cerebellum. Tadalafils effekt er mere potent på PDE5 end på andre phosphodiesteraser. Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE1, PDE2 og PDE4, som er enzymer, der findes i hjerte, hjerne, blodårer, lever og andre organer.

Tadalafil er > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE3, som er et enzym, der findes i hjerte og blodkar. Denne selektivitet for PDE5 i forhold til PDE3 er vigtig, fordi PDE3 er et enzym, der er involveret i hjertets kontraktivitet. Tadalafil er tilmed ca. 700 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE6, som er et enzym, der findes i retina, og som er ansvarlig for fototransduktionen. Tadalafil er også > 10.000 gange mere potent overfor PDE5 end for PDE7-PDE10.

Der blev udført tre kliniske forsøg med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for CIALIS. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektil funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils virkning på synet, blev der ikke fundet nogen forringelse af evnen til at skelne farver (blå/grøn) ved brug af Farnsworth-Munsell 100-nuancer testen. Dette resultat er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for PDE6 sammenlignet med PDE5. Rapporter vedrørende ændringer i farvesynet var sjældne (< 0,1%) på tværs af alle studier.

Der er blevet udført tre forsøg hos mænd for at vurdere den mulige effekt på spermatogenesis af CIALIS 10 mg (ét 6 måneders forsøg) og 20 mg (ét 6 måneders og ét 9 måneders forsøg), daglig administration. To af disse tre forsøg viste et fald i spermatocytal og spermatocytkoncentration, der var relateret til tadalafil behandling. Det anses dog ikke for sandsynligt, at disse fald havde nogen klinisk relevans. Disse følger var ikke associeret med ændringer i andre parametre så som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2 til 100 mg i 16 kliniske forsøg med 3250 patienter, inklusiv patienter med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær), ætiologi, alder (fra 21-86 år) og etnisk baggrund. De fleste patienter rapporterede erektil dysfunktion af mindst 1 års varighed. I de primære undersøgelser af effekt hos den generelle population rapporterede 81% af patienterne, at CIALIS forbedrede deres erektion, i forhold til 35% for placebo. Desuden rapporterede patienter med erektil dysfunktion i alle sværhedsgrader forbedrede erektioner, når de tog CIALIS (86%, 83% og 72% for henholdsvis mild, moderat og svær i forhold til 45%, 42% og 19% for placebo). I de primære undersøgelser af effekt var 75% af samlejeforsøgene vellykkede hos patienter, som blev behandlet med CIALIS, sammenlignet med 32% for placebo.

I et 12-ugers forsøg hos 186 patienter (142 på CIALIS, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektil funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48% sammenlignet med 17% med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration (C_{max}) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så CIALIS kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

Distribution

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94% af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

Hos raske forsøgspersoner genfandt man mindre end 0,0005% af den administrerede dosis i sperma.

Biotransformation

Tadalafil metaboliseres overvejende af cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoformen. Den væsentligste cirkulerende metabolit er methylcatecholglucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent overfor PDE5 end tadalafil. På den baggrund anses den ikke for at være klinisk aktiv ved de observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størstedelen i fæces (ca. 61% af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36% af dosis).

Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasma-koncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

Særlige populationer

Ældre

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, hvilket resulterede i en 25% højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

Nyreinsufficiens

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 mg - 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med mild (kreatinin-clearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatinin-clearance 31 til 50 ml/min) nyrefunktionsnedsættelse samt hos dialysepatienter med nyresvigt i slutstadiet. Hos hæmodialysepatienter var C_{max} 41% højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt på eliminationen af tadalafil.

Leverinsufficiens

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af CIALIS hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis CIALIS ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

Patienter med diabetes

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos patienter med diabetes var ca. 19% lavere end AUC hos raske forsøgspersoner. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

Der sås ingen forringelse af fertiliteten hos han- og hunrotter. Hos hunde, som fik tadalafil dagligt i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket resulterer i en mindst 3 gange større eksponering (fra 3,7 til 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

lactosemonohydrat,
croscarmellosematrik,
hydroxypropylcellulose,
mikrokrystallinsk cellulose,
natriumlaurylsulfat,
magnesiumstearat.

Filmovertræk:

lactosemonohydrat,
hypromellose,
triacetin,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
talkum.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PE/PCTFE blisterkort i pakninger á 2, 4, 8 og 12 film-overtrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/002-005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2002

Dato for fornyelse af tilladelsen: 12. november 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillere ansvarlige for batchfrigivelse

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

Lægemidlets trykte indlægsseddel skal indeholde navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

• ANDRE BETINGELSER

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der er iværksat et pharmacovigilance-system, som beskrevet i version 1 præsenteret i modul 1.8.1 af markedsføringstilladelsen, og at det er funktionelt før og under markedsføringen af produktet.

Risk Management-plan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre forsøg og yderligere pharmacovigilance-aktiviteter. Disse er specificeret i den pharmacovigilance-plan, der er godkendt i version 1 af risk management-planen (RMP), og som er præsenteret i Modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen og enhver følgende opdatering af RMP'en, som er godkendt af CHMP.

I henhold til "CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use" skal den opdaterede RMP indsendes på samme tidspunkt som den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Yderligere skal en opdateret RMP indsendes:

- Når der modtages ny information, som kan påvirke den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-planen eller risikominimerende aktiviteter
- Inden for 60 dage efter, at en vigtig milepæl er nået i forbindelse med pharmacovigilance eller risikominimering
- Efter anmodning fra EMEA

PSUR

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil fortsætte med at indsende årlige PSUR'er medmindre CHMP beslutter andet.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CIALIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter
tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

laktosemonohydrat

Se indlægssedlen for nærmere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONVEJ(E)

Til oral én gang dagligt anvendelse. Læs indlægssedlen før brug.

Vejledning i brug af CIALIS én gang dagligt

1. Start med den tablet fra blisterkortet, der svarer til den dag, du starter med at tage CIALIS.
2. Tag CIALIS med et glas vand hver dag på omtrent samme tidspunkt, enten med eller uden mad.
3. Når du tager CIALIS dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

- Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.
- Indtagelse af alkohol kan påvirke din evne til at få en erektion, så undgå overdrevent alkoholindtag når du tager CIALIS.
- Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang dagligt. Hvis du tager mere, end du skal, så kontakt din læge.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

cialis 2,5 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 5 mg filmovertrukne tabletter
tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

laktosemonohydrat

Se indlægssedlen for nærmere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONVEJ (E)

Til oral én gang dagligt anvendelse. Læs indlægssedlen før brug.

Vejledning i brug af CIALIS én gang dagligt

1. Start med den tablet fra blisterkortet, der svarer til den dag, du starter med at tage CIALIS.
2. Tag CIALIS med et glas vand hver dag på omtrent samme tidspunkt, enten med eller uden mad.
3. Når du tager CIALIS dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

- Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.
- Indtagelse af alkohol kan påvirke din evne til at få en erektion, så undgå overdrevent alkoholindtagelse når du tager CIALIS.
- Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang dagligt. Hvis du tager mere, end du skal, så kontakt din læge.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/007-008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

cialis 5 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 10 mg filmovertrukne tabletter
tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat.

Se indlægssedlen for nærmere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til oral anvendelse. Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

cialis10 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 20 mg filmovertrukne tabletter
tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

Se indlægssedlen for nærmere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til oral anvendelse. Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5
NL-3991 RA Houten
Holland.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/237/002-005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

cialis20 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 2,5 mg tablet
tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot.

5. ANDET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 5 mg tablet
tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot.

5. ANDET

MAN, TIR, ONS, TOR, FRE, LØR, SØN

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 10 mg tablet
tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot.

5. ANDET

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
BLISTERKORT**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CIALIS 20 mg tablet
tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot.

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

CIALIS 2,5 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret CIALIS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. CIALIS' virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CIALIS
3. Sådan skal du tage CIALIS
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du CIALIS
6. Yderligere oplysninger

1. CIALIS' VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

CIALIS er en behandling til mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet.

CIALIS tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker CIALIS ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. CIALIS hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE CIALIS

Tag ikke CIALIS

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS.
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). CIALIS har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald for nylig.
- hvis du for nylig har haft et slagtilfælde.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives sommetider som en "blodprop i øjet".

Vær ekstra forsigtig med at anvende CIALIS

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Følgende kan betyde, at CIALIS måske ikke er passende for dig. Hvis noget af dette passer på dig, bør du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin:

- Du har seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller), myelomatose (knoglemarvskræft), leukæmi (blodkræft) eller en hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Du har alvorlige problemer med din lever.
- Du har alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi (fjernelse af blærehalskirtlen).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage CIALIS og straks kontakte din læge.

CIALIS er ikke beregnet til kvinder og unge under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, fordi lægemidler kan påvirke hinanden. Dette er specielt vigtigt, hvis du bliver behandlet med nitrater, da du ikke bør tage CIALIS, hvis du tager disse lægemidler.

Alfa-blokkere er en type medicin, der somme tider bruges til behandling af for højt blodtryk samt forstørret prostata (blærehalskirtel). Fortæl din læge, hvis du er i behandling for en af disse tilstande eller hvis du tager anden medicin mod for højt blodtryk.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere, hvis du tager medicin, som kan hæmme et enzym, der kaldes CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og protease hæmmere til behandling af HIV).

Du må ikke tage CIALIS sammen med andre lægemidler, hvis din læge siger, at du ikke kan.

Du bør ikke bruge CIALIS sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Brug af CIALIS sammen med mad og drikke

Du kan tage CIALIS enten med eller uden mad.

Du kan læse om alkohols virkning under pkt. 3.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mænd, der fik CIALIS i kliniske forsøg, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på medicinen, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS

CIALIS indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE CIALIS

Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Én gang daglig dosering af CIALIS kan være velegnet til mænd, der forventer at have seksuel aktivitet to eller flere gange om ugen. Den normale startdosis er én 5 mg tablet taget en gang dagligt omtrent på samme tidspunkt hver dag. Din læge kan justere dosis til 2,5 mg, så den passer til din reaktion på CIALIS. CIALIS-tabletterne er til oral brug. Slug tabletten hel med et glas vand. Du kan tage CIALIS sammen med eller uden mad.

Når du tager CIALIS en gang dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret. Det er vigtigt at huske, at

CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis du ikke tog medicin for erektil dysfunktion.

Hvis du drikker alkohol, kan det påvirke din evne til at få en erektion. Dit blodtryk kan sænkes midlertidigt i forbindelse med at du drikker alkohol. Hvis du har taget eller har planer om at tage CIALIS, bør du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller større). Dette kan forstærke risikoen for svimmelhed, når du står op.

Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang om dagen.

Hvis du har taget for meget CIALIS

Kontakt din læge.

Hvis du har glemt at tage CIALIS

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

CIALIS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Disse bivirkninger er som regel milde til moderate.

Når en bivirkning, i denne indlægsseddel, beskrives som ”meget almindelig” betyder det, at den er set hos mindst 1 ud af 10 patienter, der har fået dette lægemiddel. Når en bivirkning beskrives som ”almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 100 patienter, men hos mindre end 1 ud af 10 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”ikke almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 1.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 100 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”sjælden” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 10.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 1.000 patienter.

Meget almindelige bivirkninger hos patienter, som tager CIALIS, er hovedpine og fordøjelsesbesvær.

Almindelige bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, omfatter rygmerter, muskelsmerter, rødmen i ansigtet, tilstoppet næse, svimmelhed, fornemmelse af hjertebanken, mavesmerter og sure opstød.

Ikke almindelige bivirkninger er allergiske reaktioner inklusive hududslæt og nældefeber, uklart syn, hævelse af øjenlåg, øjensmerter, røde øjne, forøget tendens til at svede, næseblod, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk og brystmerter. Hvis der forekommer brystmerter under eller efter seksuel aktivitet, skal du IKKE bruge nitrater, men du skal straks søge læge.

Sjældne bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, er besvimelse, migræne og hævelser i ansigtet.

I sjældne tilfælde er det muligt, at der kan forekomme en forlænget og muligvis smertefuld erektion efter indtagelse af CIALIS. Hvis du får sådan en erektion, som varer i mere end 4 timer, bør du omgående kontakte en læge.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager CIALIS. De fleste, men ikke alle, af disse mænd havde kendte hjerteproblemer, før de tog medicinen. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse hændelser var direkte relateret til CIALIS.

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

Hos mænd, der tog CIALIS, er der set andre bivirkninger, ud over dem, der er set i afprøvninger på patienter, og hyppigheden af dem er ukendt. De sete bivirkninger omfatter kramper, forbigående hukommelsestab, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag og brystkramper (angina pectoris), alvorlig hududslæt og pludselig hjertedød. Pludselig hørenedættelse eller tab af hørelse.

I én dyreart blev der set en virkning, som kan være et tegn på nedsat frugtbarhed. Efterfølgende undersøgelser hos mænd tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selvom en nedsættelse i sædkoncentration er set hos nogle mænd.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU CIALIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke CIALIS efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

CIALIS indeholder:

Det aktive stof er tadalafil. Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletkerne: lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Filmovertræk: lactosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), talcum.

CIALIS' udseende og pakningsstørrelser

CIALIS 2,5 mg er orange-gule filmovertrukne tabletter. De har form som mandler og er mærket "C 2 1/2" på den ene side.

CIALIS 2,5 mg fås i blisterpakninger med 28 tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holland.

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om CIALIS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {dato}

Du kan finde yderligere information om CIALIS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://emea.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

CIALIS 5 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret CIALIS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. CIALIS' virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CIALIS
3. Sådan skal du tage CIALIS
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du CIALIS
6. Yderligere oplysninger

1. CIALIS' VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

CIALIS er en behandling til mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet.

CIALIS tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker CIALIS ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. CIALIS hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE CIALIS

Tag ikke CIALIS

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS.
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). CIALIS har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald for nylig.
- hvis du for nylig har haft et slagtilfælde.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives sommetider som en "blodprop i øjet".

Vær ekstra forsigtig med at anvende CIALIS

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Følgende kan betyde, at CIALIS måske ikke er passende for dig. Hvis noget af dette passer på dig, bør du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin:

- Du har seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller), myelomatose (knoglemarvskræft), leukæmi (blodkræft) eller en hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Du har alvorlige problemer med din lever.
- Du har alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi (fjernelse af blærehalskirtlen).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage CIALIS og straks kontakte din læge.

CIALIS er ikke beregnet til kvinder og unge under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, fordi lægemidler kan påvirke hinanden. Dette er specielt vigtigt, hvis du bliver behandlet med nitrater, da du ikke bør tage CIALIS, hvis du tager disse lægemidler.

Alfa-blokkere er en type medicin, der somme tider bruges til behandling af for højt blodtryk samt forstørret prostata (blærehalskirtel). Fortæl din læge, hvis du er i behandling for en af disse tilstande eller hvis du tager anden medicin mod for højt blodtryk.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere, hvis du tager medicin, som kan hæmme et enzym, der kaldes CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og protease hæmmere til behandling af HIV).

Du må ikke tage CIALIS sammen med andre lægemidler, hvis din læge siger, at du ikke kan.

Du bør ikke bruge CIALIS sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Brug af CIALIS sammen med mad og drikke

Du kan tage CIALIS enten med eller uden mad.

Du kan læse om alkohols virkning under pkt. 3.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mænd, der fik CIALIS i kliniske forsøg, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på medicinen, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS

CIALIS indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE CIALIS

Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Én gang daglig dosering af CIALIS kan være velegnet til mænd, der forventer at have seksuel aktivitet to eller flere gange om ugen. Den normale startdosis er én 5 mg tablet taget en gang dagligt omtrent på samme tidspunkt hver dag. Din læge kan justere dosis til 2,5 mg, så den passer til din reaktion på CIALIS. CIALIS-tabletterne er til oral brug. Slug tabletten hel med et glas vand. Du kan tage CIALIS sammen med eller uden mad.

Når du tager CIALIS en gang dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret. Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis du ikke tog medicin for erektil dysfunktion.

Hvis du drikker alkohol, kan det påvirke din evne til at få en erektion. Dit blodtryk kan sænkes midlertidigt i forbindelse med at du drikker alkohol. Hvis du har taget eller har planer om at tage CIALIS, bør du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller større). Dette kan forstærke risikoen for svimmelhed, når du står op.

Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang om dagen.

Hvis du har taget for meget CIALIS

Kontakt din læge.

Hvis du har glemt at tage CIALIS

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

CIALIS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Disse bivirkninger er som regel milde til moderate.

Når en bivirkning, i denne indlægsseddel, beskrives som ”meget almindelig” betyder det, at den er set hos mindst 1 ud af 10 patienter, der har fået dette lægemiddel. Når en bivirkning beskrives som ”almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 100 patienter, men hos mindre end 1 ud af 10 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”ikke almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 1.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 100 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”sjælden” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 10.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 1.000 patienter.

Meget almindelige bivirkninger hos patienter, som tager CIALIS, er hovedpine og fordøjelsesbesvær.

Almindelige bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, omfatter ryg smerter, muskelsmerter, rødmen i ansigtet, tilstoppet næse, svimmelhed, fornemmelse af hjertebanken, mavesmerter og sure opstød.

Ikke almindelige bivirkninger er allergiske reaktioner inklusive hududslæt og nældefeber, uklart syn, hævelse af øjenlåg, øjensmerter, røde øjne, forøget tendens til at svede, næseblod, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk og bryst smerter. Hvis der forekommer bryst smerter under eller efter seksuel aktivitet, skal du IKKE bruge nitrater, men du skal straks søge læge.

Sjældne bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, er besvimelse, migræne og hævelser i ansigtet.

I sjældne tilfælde er det muligt, at der kan forekomme en forlænget og muligvis smertefuld erektion efter indtagelse af CIALIS. Hvis du får sådan en erektion, som varer i mere end 4 timer, bør du omgående kontakte en læge.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager CIALIS. De fleste, men ikke alle, af disse mænd havde kendte hjerteproblemer, før de tog medicinen. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse hændelser var direkte relateret til CIALIS.

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

Hos mænd, der tog CIALIS, er der set andre bivirkninger, ud over dem, der er set i afprøvninger på patienter, og hyppigheden af dem er ukendt. De sete bivirkninger omfatter kramper, forbigående hukommelsestab, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag og

brystkramper (angina pectoris), alvorlig hududslæt og pludselig hjertedød. Pludselig hørenedsættelse eller tab af hørelse.

I én dyreart blev der set en virkning, som kan være et tegn på nedsat frugtbarhed. Efterfølgende undersøgelser hos mænd tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selvom en nedsættelse i sædkoncentration er set hos nogle mænd.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU CIALIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke CIALIS efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 25°C.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

CIALIS indeholder:

Det aktive stof er tadalafil. Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.

De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Filmovertræk: lactosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), talcum.

CIALIS' udseende og pakningsstørrelser

CIALIS 5 mg er lysegule filmovertrukne tabletter. De har form som mandler og er mærket "C 5" på den ene side.

CIALIS 5 mg fås i blisterpakninger med 14 eller 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holland.

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om CIALIS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {dato}

Du kan finde yderligere information om CIALIS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://emea.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

CIALIS 10 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret CIALIS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. CIALIS' virkning og hvad du skal bruge det til.
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CIALIS
3. Sådan skal du tage CIALIS
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du CIALIS
6. Yderligere oplysninger

1. CIALIS' VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

CIALIS er en behandling til mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet.

CIALIS tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker CIALIS ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. CIALIS hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE CIALIS

Tag ikke CIALIS

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS.
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). CIALIS har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald for nylig.
- hvis du for nylig har haft et slagtilfælde.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives sommetider som en "blodprop i øjet".

Vær ekstra forsigtig med at anvende CIALIS

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Følgende kan betyde, at CIALIS måske ikke er passende for dig. Hvis noget af dette passer på dig, bør du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin:

- Du har seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller), myelomatose (knoglemarvskræft), leukæmi (blodkræft) eller en hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Du har alvorlige problemer med din lever.
- Du har alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi (fjernelse af blærehalskirtlen).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage CIALIS og straks kontakte din læge.

CIALIS er ikke beregnet til kvinder og unge under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, fordi lægemidler kan påvirke hinanden. Dette er specielt vigtigt, hvis du bliver behandlet med nitrater, da du ikke bør tage CIALIS, hvis du tager disse lægemidler.

Alfa-blokkere er en type medicin, der somme tider bruges til behandling af for højt blodtryk samt forstørret prostata (blærehalskirtel). Fortæl din læge, hvis du er i behandling for en af disse tilstande eller hvis du tager anden medicin mod for højt blodtryk.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere, hvis du tager medicin, som kan hæmme et enzym, der kaldes CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og protease hæmmere til behandling af HIV).

Du må ikke tage CIALIS sammen med andre lægemidler, hvis din læge siger, at du ikke kan.

Du bør ikke bruge CIALIS sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Brug af CIALIS sammen med mad og drikke

Du kan tage CIALIS enten med eller uden mad.

Du kan læse om alkohols virkning under pkt. 3.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mænd, der fik CIALIS i kliniske forsøg, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på medicinen, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS

CIALIS indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE CIALIS

Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Den normale startdosis er én 10 mg tablet før seksuel aktivitet. Hvis effekten af denne dosis er for svag, kan din læge øge dosis til 20 mg. CIALIS-tabletterne er til oral brug. Slug tabletten hel med vand. Du kan tage CIALIS sammen med eller uden mad.

Du kan tage en CIALIS tablet mindst 30 minutter før seksuel aktivitet. CIALIS kan stadig være virksomt op til 36 timer efter, at du har taget tabletten. Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis du ikke tog medicin for erektil dysfunktion.

Hvis du drikker alkohol, kan det påvirke din evne til at få en erektion. Dit blodtryk kan sænkes midlertidigt i forbindelse med at du drikker alkohol. Hvis du har taget eller har planer om at tage CIALIS, bør du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller større). Dette kan forstærke risikoen for svimmelhed, når du står op.

Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang om dagen. CIALIS 10 mg og 20 mg er beregnet til brug før forventet seksuel aktivitet. Det anbefales ikke at tage CIALIS hver dag gennem længere tid.

Hvis du har taget for meget CIALIS

Kontakt din læge.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

4. BIVIRKNINGER

CIALIS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Disse bivirkninger er som regel milde til moderate.

Når en bivirkning, i denne indlægsseddel, beskrives som ”meget almindelig” betyder det, at den er set hos mindst 1 ud af 10 patienter, der har fået dette lægemiddel. Når en bivirkning beskrives som ”almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 100 patienter, men hos mindre end 1 ud af 10 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”ikke almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 1.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 100 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”sjælden” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 10.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 1.000 patienter.

Meget almindelige bivirkninger hos patienter, som tager CIALIS, er hovedpine og fordøjelsesbesvær.

Almindelige bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, omfatter rygsmerte, muskelsmerter, rødmen i ansigtet, tilstoppet næse, svimmelhed, fornemmelse af hjertebanken, mavesmerter og sure opstød.

Ikke almindelige bivirkninger er allergiske reaktioner inklusive hududslæt og nældefeber, uklart syn, hævelse af øjenlåg, øjensmerter, røde øjne, forøget tendens til at svede, næseblod, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk og brystmerter. Hvis der forekommer brystmerter under eller efter seksuel aktivitet, skal du IKKE bruge nitrater, men du skal straks søge læge.

Sjældne bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, er besvimelse, migræne og hævelser i ansigtet.

I sjældne tilfælde er det muligt, at der kan forekomme en forlænget og muligvis smertefuld erektion efter indtagelse af CIALIS. Hvis du får sådan en erektion, som varer i mere end 4 timer, bør du omgående kontakte en læge.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager CIALIS. De fleste, men ikke alle, af disse mænd havde kendte hjerteproblemer, før de tog medicinen. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse hændelser var direkte relateret til CIALIS.

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

Hos mænd, der tog CIALIS, er der set andre bivirkninger, ud over dem, der er set i afprøvninger på patienter, og hyppigheden af dem er ukendt. De sete bivirkninger omfatter kramper, forbigående hukommelsestab, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag og brystkramper (angina pectoris), alvorlig hududslæt og pludselig hjertedød. Pludselig hørenedsættelse eller tab af hørelse.

I én dyreart blev der set en virkning, som kan være et tegn på nedsat frugtbarhed. Efterfølgende undersøgelser hos mænd tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selvom en nedsættelse i sædkoncentration er set hos nogle mænd.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU CIALIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke CIALIS efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

CIALIS indeholder:

Det aktive stof er tadalafil. Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.

De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletkerne: lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Filmovertræk: lactosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), talcum.

Produktets udseende og pakningsstørrelser

CIALIS 10 mg er lysegule filmovertrukne tabletter. De har form som mandler og er mærket "C 10" på den ene side.

CIALIS 10 mg fås i blisterpakninger med 4 tabletter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holland.

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om CIALIS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {dato}

Du kan finde yderligere information om CIALIS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://emea.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

CIALIS 20 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret CIALIS til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. CIALIS' virkning og hvad du skal bruge det til.
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CIALIS
3. Sådan skal du tage CIALIS
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du CIALIS
6. Yderligere oplysninger

1. CIALIS' VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

CIALIS er en behandling til mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet.

CIALIS tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker CIALIS ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. CIALIS hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE CIALIS

Tag ikke CIALIS

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS.
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donor som amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). CIALIS har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald for nylig.
- hvis du for nylig har haft et slagtilfælde.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives sommetider som en "blodprop i øjet".

Vær ekstra forsigtig med at anvende CIALIS

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Følgende kan betyde, at CIALIS måske ikke er passende for dig. Hvis noget af dette passer på dig, bør du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin:

- Du har seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller), myelomatose (knoglemarvskræft), leukæmi (blodkræft) eller en hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Du har alvorlige problemer med din lever.
- Du har alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om CIALIS er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi (fjernelse af blærehalskirtlen).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage CIALIS og straks kontakte din læge.

CIALIS er ikke beregnet til kvinder og unge under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, fordi lægemidler kan påvirke hinanden. Dette er specielt vigtigt, hvis du bliver behandlet med nitrater, da du ikke bør tage CIALIS, hvis du tager disse lægemidler.

Alfa-blokkere er en type medicin, der somme tider bruges til behandling af for højt blodtryk samt forstørret prostata (blærehalskirtel). Fortæl din læge, hvis du er i behandling for en af disse tilstande eller hvis du tager anden medicin mod for højt blodtryk.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere, hvis du tager medicin, som kan hæmme et enzym, der kaldes CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og protease hæmmere til behandling af HIV).

Du må ikke tage CIALIS sammen med andre lægemidler, hvis din læge siger, at du ikke kan.

Du bør ikke bruge CIALIS sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Brug af CIALIS sammen med mad og drikke

Du kan tage CIALIS enten med eller uden mad.

Du kan læse om alkohols virkning under pkt. 3.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mænd, der fik CIALIS i kliniske forsøg, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på medicinen, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CIALIS

CIALIS indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE CIALIS

Tag altid CIALIS nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Den normale startdosis er én 10 mg tablet før seksuel aktivitet. Hvis effekten af denne dosis er for svag, kan din læge øge dosis til 20 mg. CIALIS-tabletterne er til oral brug. Slug tabletten hel med vand. Du kan tage CIALIS sammen med eller uden mad.

Du kan tage en CIALIS tablet mindst 30 minutter før seksuel aktivitet. CIALIS kan stadig være virksomt op til 36 timer efter, at du har taget tabletten. Det er vigtigt at huske, at CIALIS kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis du ikke tog medicin for erektil dysfunktion.

Hvis du drikker alkohol, kan det påvirke din evne til at få en erektion. Dit blodtryk kan sænkes midlertidigt i forbindelse med at du drikker alkohol. Hvis du har taget eller har planer om at tage CIALIS, bør du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller større). Dette kan forstærke risikoen for svimmelhed, når du står op.

Du bør IKKE tage CIALIS mere end én gang om dagen. CIALIS 10 mg og 20 mg er beregnet til brug før forventet seksuel aktivitet. Det anbefales ikke at tage CIALIS hver dag gennem længere tid.

Hvis du har taget for meget CIALIS

Kontakt din læge.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

4. BIVIRKNINGER

CIALIS kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Disse bivirkninger er som regel milde til moderate.

Når en bivirkning, i denne indlægsseddel, beskrives som ”meget almindelig” betyder det, at den er set hos mindst 1 ud af 10 patienter, der har fået dette lægemiddel. Når en bivirkning beskrives som ”almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 100 patienter, men hos mindre end 1 ud af 10 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”ikke almindelig” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 1.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 100 patienter. Når en bivirkning beskrives som ”sjælden” betyder det, at den er set hos mere end 1 ud af 10.000 patienter, men hos mindre end 1 ud af 1.000 patienter.

Meget almindelige bivirkninger hos patienter, som tager CIALIS, er hovedpine og fordøjelsesbesvær.

Almindelige bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, omfatter rygsmerte, muskelsmerter, rødmen i ansigtet, tilstoppet næse, svimmelhed, fornemmelse af hjertebanken, mavesmerter og sure opstød.

Ikke almindelige bivirkninger er allergiske reaktioner inklusive hududslæt og nældefeber, uklart syn, hævelse af øjenlåg, øjensmerter, røde øjne, forøget tendens til at svede, næseblod, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk og brystmerter. Hvis der forekommer brystmerter under eller efter seksuel aktivitet, skal du IKKE bruge nitrater, men du skal straks søge læge.

Sjældne bivirkninger hos patienter, der tager CIALIS, er besvimelse, migræne og hævelser i ansigtet.

I sjældne tilfælde er det muligt, at der kan forekomme en forlænget og muligvis smertefuld erektion efter indtagelse af CIALIS. Hvis du får sådan en erektion, som varer i mere end 4 timer, bør du omgående kontakte en læge.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager CIALIS. De fleste, men ikke alle, af disse mænd havde kendte hjerteproblemer, før de tog medicinen. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse hændelser var direkte relateret til CIALIS.

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

Hos mænd, der tog CIALIS, er der set andre bivirkninger, ud over dem, der er set i afprøvninger på patienter, og hyppigheden af dem er ukendt. De sete bivirkninger omfatter kramper, forbigående hukommelsestab, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag og brystkramper (angina pectoris), alvorlig hududslæt og pludselig hjertedød. Pludselig hørenedsættelse eller tab af hørelse.

I én dyreart blev der set en virkning, som kan være et tegn på nedsat frugtbarhed. Efterfølgende undersøgelser hos mænd tyder på, at denne virkning er usandsynlig hos mennesker, selvom en nedsættelse i sædkoncentration er set hos nogle mænd.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU CIALIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke CIALIS efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og blisterkortet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares over 30°C.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

CIALIS indeholder:

Det aktive stof er tadalafil. Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.

De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: lactosemonohydrat, croscarmellose, hydroxypropylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.

Filmovertræk: lactosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), talcum.

Produktets udseende og pakningsstørrelser

CIALIS 20 mg er gule filmovertrukne tabletter. De har form som mandler og er mærket "C 20" på den ene side.

CIALIS 20 mg fås i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holland.

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om CIALIS, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {dato}

Du kan finde yderligere information om CIALIS på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://emea.europa.eu>