

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cialis reseptfri 10 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg tadalafil.

### Hjelpestoff med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert

Gul, mandelformet, filmdrasjert tablett, 11 mm lang og 6,8 mm bred, merket med «C 10» på den ene siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Cialis reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

##### *Bruk hos voksne menn*

Anbefalt dose er én 10 mg tablett tatt minst 30 minutter før forventet seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Cialis reseptfri er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig bruk. Menn som forventer å bruke legemidlet hyppig (dvs. minst to ganger i uken) bør rådes til å kontakte lege for å diskutere hvorvidt en daglig dosering med laveste dose tadalafil er mer hensiktsmessig.

Cialis reseptfri kan tas med eller uten mat.

Pasienter skal informeres om at de kanskje må ta Cialis reseptfri flere ganger ved ulike anledninger (maksimalt én 10 mg tablett daglig), før de får en ereksjon av penis som er tilfredsstillende for seksuell aktivitet. Pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av tadalafil 10 mg bør snakke med lege.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre menn*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

##### *Menn med nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse) bør snakke med lege før de tar Cialis reseptfri (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Menn med nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dose med Cialis reseptfri er 10 mg. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Det finnes begrensede kliniske sikkerhetsdata for Cialis reseptfri hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør snakke med lege før de tar Cialis reseptfri. Det finnes ingen tilgjengelige data for administrering av tadalafildoser over 10 mg til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Menn med diabetes*

Dosejustering er ikke nødvendig hos personer med diabetes.

#### *Pediatrisk populasjon*

Cialis reseptfri er ikke indisert til personer under 18 år.

#### Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

I samsvar med kjente effekter på nitrogenoksid/syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-veien (se pkt. 5.1), er det vist at tadalafil forsterker den blodtrykksenkende effekter av nitrater. Samtidig administrering med nitrogenoksiddonorer (slik som amylnitritt, nikorandil eller molsidomin) eller enhver form for nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.5).

Cialis reseptfri skal ikke brukes hos menn med hjertesykdom der seksuell aktivitet frarådes (se pkt. 4.4).

Cialis reseptfri er kontraindisert hos følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser, som ikke var inkludert i kliniske studier:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt klassifisert som New York Heart Association klasse 2 eller høyere i løpet av de siste 6 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (< 90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

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

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer, f.eks. riociguat, er kontraindisert fordi dette potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Cialis reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Cialis reseptfri er ikke indisert til menn uten erektil dysfunksjon.

Cialis reseptfri er ikke indisert til menn under 18 år.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at ereksjonsproblemer kan være et symptom på en annen medisinsk tilstand, slik som hjertesykdom, hypertensjon, diabetes eller depresjon. Pasienter bør også informeres om at det er en viss risiko for hjerteproblemer knyttet til seksuell aktivitet. Alle menn med erektil dysfunksjon bør kontakte lege så tidlig som mulig for en klinisk vurdering av mulige underliggende tilstander og risikofaktorer knyttet til erektil dysfunksjon.

Pasienter bør snakke med lege dersom symptomene på erektil dysfunksjon ikke har blitt bedre etter å ha tatt Cialis reseptfri ved flere påfølgende anledninger, eller dersom den erektile dysfunksjonen har blitt verre.

Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 5.1) og forsterker dermed den hypotensive effekten av nitrater eller nitrogenoksiddonorer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Det er ikke kjent om Cialis reseptfri har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

##### Kardiovaskulære forhold

Pasienter med eksisterende kardiovaskulær lidelser og/eller risikofaktorer, bør informeres om potensiell hjertorisiko forbundet med seksuell aktivitet.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikelarytmi, slag og transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi, er rapportert ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. De fleste pasientene som opplevde noe av dette hadde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det kan likevel ikke sikkert fastslås om disse hendelsene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til Cialis reseptfri, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

##### Bruk med alfa-1-adrenerge blokkere

Hos pasienter som tar alfa-1-blokkere, kan samtidig bruk av Cialis reseptfri medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

##### Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs korioretinopati (CSCR), og tilfeller av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) har blitt rapportert i forbindelse med inntak av Cialis reseptfri og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfelle av CSRS forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Angående NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Cialis reseptfri og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser, nedsatt syn og/eller synsforvrenging skulle oppstå (se pkt. 4.3).

##### Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere historie med hørselstap) bør pasienter rådes til å slutte å ta Cialis reseptfri og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap (se pkt. 4.8).

##### Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert de som gjennomgår hemodialyse), kan ha økt tadalafileksponering (AUC), og lege bør derfor kontaktes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for administrering av enkeltdoser av Cialis reseptfri til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør derfor kontakte lege før de tar Cialis reseptfri.

#### Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

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

Dersom en pasient har en anatomisk deformasjon av penis (f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller tilstander som kan gjør dem disponert for priapisme (f.eks. sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi), bør lege konsulteres før bruk av Cialis reseptfri.

#### Bruk sammen med CYP3A4-hemmere

Økt tadalafileksponering (AUC) er sett ved samtidig bruk av Cialis reseptfri og potente CYP3A4-hemmere. Pasienter som tar potente CYP3A4-hemmere inkludert ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin bør rådes til å kontakte lege før bruk av Cialis reseptfri (se pkt. 4.5). Pasienter bør unngå å drikke grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

#### Cialis reseptfri og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av Cialis reseptfri og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om ikke å ta Cialis reseptfri i slike kombinasjoner.

#### Laktose

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

#### Natrium

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

#### Effekter av andre substanser på tadalafil

##### *Cytokrom P450-hemmere*

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

##### *Transportproteiner*

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved distribusjonen av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor en mulighet for legemiddelinteraksjoner mediert av hemming av transportproteiner.

##### *Cytokrom P450-induktorer*

En CYP3A4-induktor, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å redusere effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Samtidig administrering med andre CYP3A4-induktorer som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin kan også redusere plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

#### Effekter av tadalafil på andre legemidler

##### *Nitrater*

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker hypotensive effekter av nitrater. Administrering av Cialis reseptfri til pasienter som behandles med enhver form for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 forsøkspersoner ble gitt 20 mg tadalafil daglig i 7 dager og 0,4 mg sublingval nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som bruker tadalafil, uansett dose, trenger livreddende behandling med nitrat, bør det derfor ha gått minst 48 timer etter siste dose med Cialis reseptfri før nitratbehandling før man overveier administrering av nitrater. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og egnet hemodynamisk monitorering.

##### *Nikorandil og molsidomin (nitrogenoksid-donorer)*

Nikorandil og molsidomin har en virkningsmekanisme tilsvarende nitrater, og har derfor potensiale for hypotensive effekter tilsvarende nitrater, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### *Bruk med alfa-1-adrenerge blokkere*

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

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Forsiktighet skal imidlertid utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfa-1-adrenerge blokkere, spesielt hos eldre. Det anbefales at pasientene snakker med lege før de tar Cialis reseptfri, dersom de bruker andre alfa-1-adrenerge blokkere.

##### *Bruk med antihypertensiver*

Tadalafils potensiale til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendroflumetiazid), samt angiotensin II-reseptorblokkere (forskjellige typer og doser, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin II-reseptorblokkere og amlodipin hvor dosen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i noen av disse hovedgruppene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 hovedgrupper av antihypertensiver. Hos pasienter som tok flere antihypertensiver tydet det på at endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling var relatert til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasienter med dårlig kontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men hos de fleste pasientene var ikke reduksjonen forbundet med hypotensive symptomer. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er lett og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra kliniske fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiver. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiver.

##### *Riociguat*

Prekliniske studier viste en systemisk blodtrykkssenkende tilleggseffekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av

PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### *5-alfareduktasehemmere*

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Siden en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (ARI'er) ikke er gjennomført, bør pasienten rådes til å kontakte lege før bruk av Cialis reseptfri.

#### *CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)*

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

#### *Etinyløstradiol og terbutalin*

Det er vist at tadalafil kan øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan forventes ved peroral administrering av terbutalin. Klinisk betydning av dette er uviss.

#### *Alkohol*

Alkohol konsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrering av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafil konsentrasjonene 3 timer etter samtidig administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykkfallet forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte forsøkspersoner. Da tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

#### *Legemidler metabolisert av cytokrom P450*

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller induksjon av clearance av legemidler som metaboliseres av isoformene av CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller induserer CYP450-isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

#### *CYP2C9-substrater (f.eks. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

#### *Acetylsalisylsyre*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen av blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

#### *Antidiabetika*

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Cialis reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

#### Graviditet

Det er begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller

postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Cialis reseptfri under graviditet.

#### Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tadalafil i melk. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Cialis reseptfri skal ikke brukes ved amming.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cialis reseptfri har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er tilsvarende for placebo og tadalafil. Pasientene bør likevel være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Cialis reseptfri før bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

#### Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| <b>Svært vanlige</b>                 | <b>Vanlige</b> | <b>Mindre vanlige</b>                        | <b>Sjeldne</b>                                                                                                                                                                  | <b>Ikke kjent</b>             |
|--------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> |                |                                              |                                                                                                                                                                                 |                               |
|                                      |                | Overfølsomhetsreaksjoner                     | Angioødem <sup>2</sup>                                                                                                                                                          |                               |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i>        |                |                                              |                                                                                                                                                                                 |                               |
|                                      | Hodepine       | Svimmelhet                                   | Slag <sup>1</sup> (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall <sup>1</sup> , migrene <sup>2</sup> , krampeanfall <sup>2</sup> , forbigående amnesi |                               |
| <i>Øyesykdommer</i>                  |                |                                              |                                                                                                                                                                                 |                               |
|                                      |                | Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerter | Synsfeltdefekt, hevelse i øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) <sup>2</sup> , retinal                                      | Sentral serøs korioretinopati |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              |                                                              | vaskulær okklusjon <sup>2</sup>                                                                                 |  |
| <i>Sykdommer i øre og labyrint</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Tinnitus                                                     | Plutselig hørselstap                                                                                            |  |
| <i>Hjertesykdommer<sup>1</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Takykardi, palpitasjoner                                     | Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikkelarytmi <sup>2</sup>                            |  |
| <i>Karsykdommer</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rødme                                        | Hypotensjon <sup>3</sup> , hypertensjon                      |                                                                                                                 |  |
| <i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nesetetthet                                  | Dyspnè, neseblødning                                         |                                                                                                                 |  |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dyspepsi                                     | Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks |                                                                                                                 |  |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Utslett                                                      | Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom <sup>2</sup> , eksfoliativ dermatitt <sup>2</sup> , hyperhydrose (svetting) |  |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter |                                                              |                                                                                                                 |  |
| <i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Hematuri                                                     |                                                                                                                 |  |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Forlenget ereksjon                                           | Priapisme, blødning fra penis, hematospermi                                                                     |  |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                              | Brystsmerter <sup>1</sup> , perifert ødem, fatigue           | Ansiktsødem <sup>2</sup> , plutselig hjertedød <sup>1,2</sup>                                                   |  |
| <sup>1</sup> De fleste pasientene hadde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).<br><sup>2</sup> Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.<br><sup>3</sup> Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler. |                                              |                                                              |                                                                                                                 |  |

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en litt høyere forekomst av unormalt EKG, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglige doser tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG-forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

#### Andre spesielle populasjoner

Det er begrensede data fra kliniske studier på bruk av tadalafil hos pasienter over 65 år for behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov for behandling av erektil dysfunksjon, var diaré hyppigere rapportert hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig for behandling av benign prostatahyperplasi, ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske personer, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard støttende behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til eliminering av tadalafil.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04 BE08

#### Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til vev i penis, som igjen frembringer ereksjon. Tadalafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

#### Farmakodynamiske effekter

*In vitro*-studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i corpus cavernosum, den vaskulære og viscerele glatte muskulaturen, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent overfor PDE5 enn andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkar. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig, fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil ca. 700 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent overfor PDE5 enn PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført to kliniske studier med 706 pasienter som var hjemme for å definere tid til respons for tadalafil 10 mg og 20 mg. Sammenlignet med placebo viste tadalafil 10 mg statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter dosering, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 30 minutter etter dosering med 10 mg.

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg) og systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg), og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil 10 mg på spermatogenesis (én 6-måneders studie) og 20 mg (én 6-måneders- og én 9-måneders studie) gitt

daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermtall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

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

En 12-ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade, viste tadalafil signifikant bedring av erektil dysfunksjon. Gjennomsnittlig andel vellykkede samleieforsøk per person for pasientene med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) var 48 %, sammenlignet med 17 % for placebo.

#### Pediatrisk populasjon

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7–14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblindet periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker -51,0 meter i placebogruppen, sammenlignet med -64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og -59,1 meter i gruppen tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) nås etter en median tid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan Cialis reseptfri tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

#### Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 63 liter, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen gjenfinnes i sæden hos friske personer.

#### Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent

enn tadalafil overfor PDE5, og forventes derfor ikke å være klinisk aktiv ved observerte metabolittkonsentrasjoner

#### Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 liter/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i feces (ca. 61 % av dosen) og i mindre grad i urin (ca. 36 % av dosen).

#### Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetikken undersøkt med hensyn til populasjon hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos personer uten erektil dysfunksjon.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere peroral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske personer i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og krever ikke dosejustering.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

I kliniske farmakologistudier blant personer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/minutt) eller moderat (kreatininclearance 31-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) ca. doblet etter administrering av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var  $C_{max}$  41 % høyere enn hos friske personer. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til eliminasjonen av tadalafil.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske personer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten av Cialis reseptfri til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning av Cialis reseptfri bør baseres på en grundig individuell nytte-/risikovurdering av forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

##### *Pasienter med diabetes*

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var ca. 19 % lavere enn AUC-verdien for friske personer. Denne forskjellen i eksponering krever ingen dosejustering.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksitet eller fostertoksitet hos rotter eller mus som ble gitt opptil 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen ca. 18 ganger AUC hos mennesker ved en dose på 20 mg. Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (hvilket førte til minst 3 ganger høyere eksponering (i området 3,7-18,6) enn den observert for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og mer, ble det sett regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt. 5.1.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Krysskarmellosenatrium  
Hydroksypropylcellulose  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Laktosemonohydrat  
Hypromellose  
Triacetin  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172)  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/PVC-blistre som inneholder 2, 4 eller 8 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. Nattermann & Cie. GmbH  
Brüningstraße 50  
65929 Frankfurt am Main  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

21-14382

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. november 2023

**10. OPPDATERINGSDATO**

27.06.2025