1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Cipla 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Tadalafil Cipla 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Tadalafil Cipla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Tadalafil Cipla 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tadalafil Cipla 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg tadalafil
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver filmdrasjert tablett inneholder 74,7 mg laktose (som monohydrat)
Hver filmdrasjert tablett inneholder 0,5283 mg natrium

Tadalafil Cipla 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg tadalafil
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver filmdrasjert tablett inneholder 149,4 mg laktose (som monohydrat)
Hver filmdrasjert tablett inneholder 1,0566 mg natrium

Tadalafil Cipla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg tadalafil
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver filmdrasjert tablett inneholder 144,4 mg laktose (som monohydrat)
Hver filmdrasjert tablett inneholder 1,0566 mg natrium

Tadalafil Cipla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg tadalafil
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver filmdrasjert tablett inneholder 288,8 mg laktose (som monohydrat)
Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,1133 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Tadalafil Cipla 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Lys rosaaktig gul, rund, bikonveks filmdrasjert tablett merket med «T 2.5» på den ene siden og glatt på den andre.
Diameter: 6,10 ± 0,20 mm.

Tadalafil Cipla 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Lys rosaaktig gul, rund, bikonveks filmdrasjert tablett merket med «T5» på den ene siden og glatt på den andre.
Diameter: 8,10 ± 0,20 mm.

Tadalafil Cipla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Gulfarget, kapselformet, bikonveks filmdrasjert tablett merket med «T10» på den ene siden og glatt på den andre.
Lengde: 10,30 ± 0,20 mm.
Bredde: 5,30 ± 0,20 mm

Tadalafil Cipla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Gulfarget, kapselformet, bikonveks filmdrasjert tablett merket med «T20» på den ene siden og glatt på den andre.
Lengde: 14,10 ± 0,20 mm.
Bredde: 6,10 ± 0,20 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

For at tadalafil skal fungere som en effektiv behandling av erektil dysfunksjon, er seksuell stimulering nødvendig.

Kun tadalafil 5 mg: Behandling av tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos voksne menn.

Tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg

Tadalafil er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn
Anbefalt dose er vanligvis 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter der tadalafil 10 mg ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes. Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet for bruk før forventet seksuell aktivitet og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av tadalafil (for eksempel minst 2 ganger ukentlig) kan en daglig dosering med laveste dose Tadalafil Cipla være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg én gang daglig.

Det bør regelmessig vurderes om kontinuerlig daglig bruk er hensiktsmessig.

Kun tadalafil 5 mg

Benign prostatahyperplasi hos voksne menn
Anbefalt dose er 5 mg, tatt til omtrent samme tid hver dag med eller uten mat. Anbefalt dose for voksne menn som behandles både for benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon, er også 5 mg tatt til omtrent samme tid hver dag. Pasienter som ikke tåler tadalafil 5 mg til behandling av benign prostatahyperplasi, bør vurdere alternativ behandling siden effekten av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg

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.

Et daglig doseringsregime på 2,5 eller 5 mg tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon
Ved behandling av erektil dysfunksjon med tadalafil ved behov er anbefalt dose tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, med eller uten mat. Det finnes begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Ved en eventuell forskrivning bør forskrivende lege foreta en grundig individuell vurdering av nytte/risiko. Det foreligger ikke data om administrasjon av høyere doser enn 10 mg tadalafil til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Et daglig doseringsregime til behandling av både erektil dysfunksjon og benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Derfor bør forskrivende lege foreta en grundig individuell vurdering av nytte/risiko før en eventuell forskrivning (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes
Dosejustering er ikke nødvendig hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke tadalafil til i den pediatriske populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den hypotensive effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Tadalafil skal ikke brukes hos menn med hjertesykdom der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere den potensielle risikoen for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske studiene, og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos:
- pasienter som har hatt hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 månedene

- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene

Tadalafil 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 administrasjon av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, og guanylatsyklasestimulatorer som riociguat, er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med tadalafil-tabletter

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi og fastslå potensielle underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene, ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 5.1) og forsterker dermed den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 4.3).

Evaluering av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om tadalafil har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Tadalafil 5 mg

Før behandling av benign prostatahyperplasi med tadalafil startes, bør pasienten undersøkes for å utelukke prostatakreft og evalueres nøye for kardiovaskulære lidelser (se pkt. 4.3).

Tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag, transitorisk iskemisk anfall, brystsmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. De fleste pasientene som opplevde noen av disse hendelsene, hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke mulig å fastslå sikkert om disse hendelsene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til tadalafil, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil 2,5 mg og 5 mg

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling bør en mulig dosejustering av den antihypertensive behandlingen vurderes.

Tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg

Samtidig bruk av tadalafil og $alfa_1$-blokkere kan 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 NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Analyser av data fra observasjonsstudier tyder 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 som er eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta tadalafil og kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt syn og/eller synsforvrengninger (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

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

Tadalafil 2,5 og 5 mg

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

På grunn av økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, er ikke dosering med tadalafil én gang daglig anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for administrasjon av enkeltdose tadalafil til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Administrasjon én gang daglig er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hvis tadalafil forskrives, skal forskrivende lege foreta en grundig individuell nytte-/risikovurdering.

Tadalafil 10 mg og 20 mg

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for administrasjon av enkeltdose tadalafil til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hvis tadalafil forskrives, skal forskrivende lege foreta en grundig individuell nytte-/risikovurdering.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer, skal få råd om å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformasjon av penis (f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller pasienter med tilstander som predisponerer dem for priapisme (f.eks. sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Det skal utvises forsiktighet hvis tadalafil forskrives til pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin), fordi det er observert en økning i tadalafileksponering (AUC) ved kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene skal informeres om at de ikke skal bruke tadalafil i slike kombinasjoner.

Laktose

Tadalafil Cipla inneholder 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 tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det ble gjennomført interaksjonsstudier med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, som vist nedenfor. For studiene der kun 10 mg tadalafil ble brukt, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

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) av (10 mg) tadalafil og økte C_{max} med 15 %, sammenlignet med AUC og C_{max}-verdier for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet eksponeringen (AUC) av (20 mg) tadalafil og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir, en proteasehemmer (200 mg to ganger daglig), som har inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet eksponeringen (AUC) for (20 mg) tadalafil uten endringer i C_{max}. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4-hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol og grapefruktjuice, fordi disse forventes å øke plasmakonsentrasjonen av tadalafil (se pkt. 4.4). Forekomsten av bivirkningene listet opp i pkt. 4.8 kan følgelig øke.

Transportproteiner

Betydningen av transportproteiner (f.eks., p-glykoprotein) ved fordeling tadalafil er ikke kjent. Det finnes derfor en risiko for legemiddelinteraksjoner mediert via hemming av transportproteiner.

Cytokrom P450-induktorer

Rifampicin, en CYP3A4-induktor, reduserte tadalafil AUC med 88 %, sammenlignet med AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Den reduserte eksponeringen kan forventes å redusere effekten av tadalafil. Graden av redusert effekt er ikke kjent. Andre CYP3A4-induktorer, som f.eks. fenobarbital, fenytoin og karbamazepin, kan også gi redusert konsentrasjon av tadalafil i plasma.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier har tadalafil (5, 10 og 20 mg) vist seg å forsterke den hypotensive effekten av nitrater. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie med 150 deltakere som

fikk 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 har fått hvilken som helst dose med tadalafil (2,5 mg–20 mg), trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer etter siste dose med tadalafil før nitratbehandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og med hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrasjon av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtrykkssenkende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier med et begrenset antall friske frivillige ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med lavest mulige dose med gradvis opptrapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekten av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologiske studier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumkanalblokkere (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid) og angiotensin-II-reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumkanalblokkere, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, med unntak av studier med angiotensin-II-reseptorblokkere og amlodipin, der en dose på 20 mg dose ble benyttet) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med noen av disse gruppene. I en annen klinisk farmakologisk studie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med opptil 4 grupper av antihypertensiva. Hos pasienter som brukte flere antihypertensiva, synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling var relatert til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk var reduksjonen minimal og tilsvarende den som ble observert hos friske personer. Hos pasienter med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men hos de fleste av pasientene var ikke reduksjonen forbundet med hypotensive symptomer. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak av alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er svakt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal imidlertid gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist seg å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Det var ingen holdepunkter for at kombinasjonen har gunstig klinisk effekt i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat og PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

5- alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg pluss finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er, ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Ved administrasjon av tadalafil 10 mg med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologisk studie ble ingen farmakokinetisk interaksjon observert. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag per min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk signifikans i denne studien, bør den vurderes når disse legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil har vist seg å øke den orale biotilgjengeligheten av etinyløstradiol. En lignende økning kan forventes ved oral administrasjon av terbutalin, men den kliniske betydningen av dette er usikker.

Alkohol

Alkoholkonsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke observert endringer i tadalafilkonsentrasjoner 3 timer etter samtidig administrasjon med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før 2 timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfallet forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol [vodka] til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere doser av alkohol (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppstod 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 en klinisk signifikant hemming eller induksjon av clearance av legemidler som metaboliseres av CYP450-isoformer. 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 warfarininduserte endringer i protrombintid.

Acetylsalisylsyre

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

Antidiabetika

Det er ikke utført spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil er ikke indisert for bruk hos kvinner.

Graviditet

Det er begrenset mengde 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 en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av tadalafil under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. En risiko for barnet som ammes, kan ikke utelukkes. Tadalafil skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til kjøre bil eller bruke maskiner. Selv om forekomst av svimmelhet rapportert i kliniske studier, var lik for placebo og tadalafil, bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på tadalafil før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, ryggsmerter og myalgi, og forekomsten økte med økende dose av tadalafil. Bivirkningene som ble rapportert, 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 (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Vanlige	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet			
	Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem[2]	
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine	Svimmelhet	Slag[1] (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemisk anfall[1], migrene[2], krampeanfall[2], forbigående amnesi	
Øyesykdommer			
	Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokk, konjunktival hyperemi, non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION)[2], retinal vaskulær okklusjon[2]	Sentral serøs korioretinopati

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint			
	Tinnitus	Plutselig hørselstap	
Hjertesykdommer[1]			
	Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris[2], ventrikkelarytmi[2]	
Karsykdommer			
Rødme	Hypotensjon[3], hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Nesetetthet	Dyspné, neseblødning		
Gastrointestinale sykdommer			
Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
Hud- og underhudssykdommer			
	Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson syndrom[2], eksfoliativ dermatitt[2], hyperhidrose (svetting)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
Sykdommer i nyre og urinveier			
	Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			
	Forlengede ereksjoner	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
	Brystsmerter[1], perifert ødem, fatigue	Ansiktsødem[2], plutselig hjertedød[1,2]	

(1) De fleste av pasientene hadde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).
(2) Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble observert i placebokontrollerte kliniske studier.
(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert om en lett forhøyet insidens av EKG-forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med tadalafil én gang daglig sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG-forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Andre spesielle populasjoner

Det foreligger begrensede data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov for behandling av erektil dysfunksjon, ble diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til 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 legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet 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.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske personer, og flere daglige doser på opptil 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser.

Ved overdosering bør det gis standard støttebehandling etter behov. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon.
ATC-kode: G04B E08.

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 gi forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer ereksjon. Tadalafil har ingen effekt på erektil dysfunksjon uten seksuell stimulering.

Tadalafil 5 mg – Effekten av PDE5-hemming av cGMP-konsentrasjonen i corpus cavernosum er også observert på glatt muskulatur i prostata, blæren og deres vaskulære tilførsel. Den vaskulære relaksasjonen øker blodgjennomstrømningen. Dette kan være virkningsmekanismen for symptomreduksjon ved benign prostatahyperplasi. Det er mulig at disse vaskulære effektene suppleres av hemming av blærens afferente nerveaktivitet og relaksasjon av glatt muskulatur i prostata og i blæren.

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, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og cerebellum. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4 – enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som er involvert i hjertekontraktilitet. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Tadalafil er også >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I en studie som ble utført for å utrede effektene av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell «100-hue-test». Dette funnet er i overensstemmelse med tadalafils lave affinitet for 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 spermatogenesen (én 6-måneders studie) og 20 mg (én 6-måneders og én 9-måneders studie) administrert daglig. I to av disse studiene ble det observert en reduksjon i antall og konsentrasjon av sædceller i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Disse effektene var ikke assosiert med endringer i andre parametre som motilitet, morfologi og FSH.

Erektil dysfunksjon

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter som var hjemme, for å definere tidsrammen for responsiviteten til tadalafil ved behovsbehandling. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opptil 36 timer etter dosering, og viste også bedring i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleier så kort som 16 minutter etter dosering.

En 12-ukers studie med 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargskade, viste signifikant bedring av erektil funksjon vist ved gjennomsnittlig per-individ andel av vellykket behandling. Av pasientene behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering, ved behov) viste 48 % bedring, sammenlignet med 17 % i placebo-gruppen.

Tadalafil 10 mg og 20 mg

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 etnisitet. De fleste hadde hatt erektil dysfunksjon med en varighet på minst 1 år. I primære effektstudier på generelle populasjoner rapporterte 81 % av pasientene at tadalafil bedret ereksjonsevnen, sammenlignet med 35 % av dem som fikk placebo. I tillegg rapporterte pasienter med erektil dysfunksjon av alle alvorlighetsgrader bedret ereksjonsevne ved bruk av tadalafil (henholdsvis 86 %, 83 % og 72 % for mild, moderat og alvorlig, sammenlignet med 45 %, 42 % og 19 % hos dem som fikk placebo). I de primære effektstudiene var 75 % av forsøkene på samleie vellykkede hos pasienter behandlet med tadalafil, sammenlignet med 32 % hos de som fikk placebo.

Tadalafil 2,5 mg og 5 mg

Tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig ble initielt undersøkt i 3 kliniske studier med 853 pasienter i varierende alder (21–82 år), varierende etnisitet, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de to primære effektstudiene av generelle populasjoner var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 % og 67 % for tadalafil 5 mg og 50 % for tadalafil 2,5 mg, sammenlignet med 31 % og 37 % for placebo. I studien som inkluderte pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk henholdsvis 41 % og 46 % for tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasientene i disse tre studiene hadde oppnådd respons på tidligere behovsbehandling med PDE5-hemmere. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive for PDE5-hemmere, randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk tadalafil, sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Kun tadalafil 5 mg

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil ble undersøkt i 4 kliniske studier av 12 ukers varighet og mer enn 1500 pasienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Bedringen i total internasjonal prostata-symptomskår i de fire studiene var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 med tadalafil 5 mg, sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 med placebo. Bedringene i total internasjonal prostata-symptomskår inntraff allerede i første behandlingsuke. I én av studiene, som også inkluderte tamsulosin 0,4 mg som aktiv komparator, var bedringen i total internasjonal prostata-symptomskår med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

Én av studiene vurderte bedring i erektil dysfunksjon og bedring i tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos pasienter med begge tilstandene. Bedringene i erektil funksjon på den internasjonale skalaen for erektil funksjon og total internasjonal prostata-symptomskår i denne studien var henholdsvis 6,5 og -6,1 for tadalafil 5 mg, sammenlignet med 1,8 og -3,8 for placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 71,9 % for pasienter som fikk tadalafil 5 mg, sammenlignet med 48,3 % for pasienter som fikk placebo.

Opprettholdelse av effekten ble evaluert i en åpen forlengelse av én av studiene og viste at bedringen i total internasjonal prostata-symptomskår sett ved uke 12 vedvarte i opptil ytterligere 1 år med behandling med tadalafil 5 mg.

Tadalafil 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg

Pediatrisk populasjon

I en enkeltstudie hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble det ikke observert effekt. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte 3-armede parallellstudien med tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7–14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblind periode der pasientene ble randomisert til daglig dose av tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse reduksjonen i funksjonell kapasitet som 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 som fikk tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen som fikk 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 har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tadalafil Cipla i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, og tadalafil kan altså tas både med og uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) hadde ingen klinisk relevant effekt på hastighetene eller omfanget av absorpsjonen.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, som indikerer at tadalafil distribueres 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 ble gjenfunnet i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time, og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer.

Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet
Farmakokinetikken for tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn til 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 etter 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 oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) sammenlignet med friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant, og ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologiske studier med personer med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 51 til 80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administrasjon av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasienter med pågående hemodialyse var C_{max} 41 % høyere enn det som var observert hos friske personer. Hemodialyse bidrar i ubetydelig grad til tadalafileliminering.

Nedsatt leverfunksjon

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) kan sammenlignes med eksponeringen hos friske personer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hvis tadalafil forskrives, skal forskrivende lege foreta en grundig individuell nytte-/risikovurdering. Det foreligger ikke data om administrasjon av tadalafil én gang daglig til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hvis tadalafil forskrives til bruk én gang daglig,

skal forskrivende lege foreta en grundig individuell nytte-/risikovurdering. Det foreligger ikke data om administrasjon av høyere doser enn 10 mg tadalafil til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner. Denne eksponeringsforskjellen krever ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

Det ble ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som fikk 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 omtrent 18 ganger AUC hos mennesker ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos hann- og hunnrotter. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [3,7–18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitelet som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Natriumlaurylsulfat
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering – 2,5 mg og 5 mg:
Opadry Yellow 03K520010 inneholder:
HPMC 2910/ Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Talkum
Gult jernoksid (E172)

Filmdrasjering – 10 mg og 20 mg:
Opadry II Yellow 32K12884 inneholder:
Laktosemonohydrat
HPMC 2910/ Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tadalafil Cipla 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/PVC/PE/ PVDC blisterpakninger i esker på 28 filmdrasjerte tabletter.

Tadalafil Cipla 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/PVC/PE/ PVDC blisterpakninger i esker på 14, 28 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Tadalafil Cipla 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/PVC/PE/ PVDC blisterpakninger i esker på 4 filmdrasjerte tabletter.

Tadalafil Cipla 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Aluminium/PVC/PE/ PVDC blisterpakninger i esker på 2, 4, 8, 10 eller 12 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C,
Bus-1301, 2018 Antwerpen
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14342
21-14343
21-14344
21-14345

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. januar 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

04.12.2025