

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 2,5 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 2,5 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 87 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore giallo-arancio chiaro e a forma di mandorla, marcate "C 2 ½" da un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di CIALIS (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di CIALIS, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

### Popolazioni particolari

#### *Uomini anziani*

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### *Uomini con insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave insufficienza renale la massima dose raccomandata è 10 mg. La somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini con insufficienza epatica*

La dose raccomandata di CIALIS è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con insufficienza epatica. La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini diabetici*

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di CIALIS nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

### Modo di somministrazione

CIALIS è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg per uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).

CIALIS non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

CIALIS è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con CIALIS

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

##### Cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a CIALIS, all'attività sessuale o alla combinazione di questi od altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, il tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'appropriata valutazione clinica per un possibile aggiustamento del dosaggio della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa<sub>1</sub>-bloccanti, la somministrazione contemporanea di CIALIS può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

##### Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di CIALIS ed altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di CIALIS e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

##### Insufficienza renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) al tadalafil, della limitata esperienza clinica e della mancanza di possibilità di influire sulla clearance con la dialisi, la somministrazione di CIALIS una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale.

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica. Se viene prescritto CIALIS, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

CIALIS deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia).

### Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di CIALIS a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

### CIALIS e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del CIALIS con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere CIALIS in associazione con tali medicinali.

### Lattosio

CIALIS contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

### Effetti di altre sostanze sul tadalafil

#### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15 % la  $C_{max}$  del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

#### *Trasportatori*

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella distribuzione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

#### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto del 88 % l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

## Effetti del tadalafil su altri medicinali

### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di CIALIS (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di CIALIS prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra-) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Aspirina*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicylico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di CIALIS durante la gravidanza.

### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. CIALIS non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CIALIS altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al CIALIS, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto CIALIS per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, mal di schiena e mialgia, con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di CIALIS. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con CIALIS somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10-30 giorni dall'inizio del trattamento.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con CIALIS e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>



<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare retinica <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate di calore	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Malattia da reflusso gastro-esofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Rash	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup> , Iperidrosi (sudorazione)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Emospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

(2) La sorveglianza postmarketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

#### Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

#### Meccanismo di azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanidin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più

potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a CIALIS assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1.054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

Tadalafil somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di CIALIS, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, è stato valutato inizialmente in 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con CIALIS 5 mg, del 50% con CIALIS 2,5 mg rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente, con CIALIS 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5, sono stati randomizzati a CIALIS 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con CIALIS rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto CIALIS può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale. Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

### Popolazioni particolari

#### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

#### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

#### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B

secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno a pazienti con insufficienza epatica. Se CIALIS è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

#### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19 % del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresa:

lattosio monoidrato,  
croscarmellosa sodica,  
idrossipropilcellulosa,  
cellulosa microcristallina,  
sodio laurilsolfato,  
magnesio stearato.

#### Rivestimento con film:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa,  
triacetina,  
diossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
ossido di ferro rosso (E172),  
talco.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 28 compresse rivestite con film.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/006

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 novembre 2012

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 5 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 121 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore giallo chiaro e a forma di mandorla, marcate "C 5" da un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace nel trattamento della disfunzione erettile.

Trattamento dei segni e dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti.

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Disfunzione erettile negli uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di CIALIS (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di CIALIS, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

#### *Iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti*

La dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora indipendentemente dai pasti. Anche per gli uomini adulti in trattamento sia per l'iperplasia prostatica benigna che per la disfunzione erettile la dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora. I pazienti che non sono in grado di tollerare tadalafil 5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna devono considerare una terapia alternativa poiché l'efficacia di tadalafil 2,5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna non è stata dimostrata.

#### Popolazioni particolari

##### *Uomini anziani*

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

##### *Uomini con insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave insufficienza renale la massima dose raccomandata è 10 mg nel trattamento al bisogno.

La somministrazione di tadalafil 2,5 o 5 mg una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna non è raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con insufficienza epatica*

Quando CIALIS è usato al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la dose raccomandata di CIALIS è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con insufficienza epatica.

La somministrazione di CIALIS una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile e della iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini diabetici*

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di CIALIS nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

#### Modo di somministrazione

CIALIS è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).



CIALIS non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

CIALIS è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con CIALIS

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile o l'iperplasia prostatica benigna e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con tadalafil per l'iperplasia prostatica benigna i pazienti devono essere sottoposti ad esami per escludere la presenza di un carcinoma della prostata e valutati attentamente per le condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

##### Cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a CIALIS, all'attività sessuale o alla combinazione di questi od altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, il tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'appropriata valutazione clinica per un possibile aggiustamento del dosaggio della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa<sub>1</sub>-bloccanti, la somministrazione contemporanea di CIALIS può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

#### Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di CIALIS ed altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di CIALIS e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

#### Insufficienza renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) al tadalafil, della limitata esperienza clinica e della mancanza di possibilità di influire sulla clearance con la dialisi, la somministrazione di CIALIS una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale.

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica. Se viene prescritto CIALIS, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

#### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

CIALIS deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia).

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di CIALIS a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poichè è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### CIALIS e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del CIALIS con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere CIALIS in associazione con tali medicinali.

#### Lattosio

CIALIS contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza da Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

## Effetti di altre sostanze sul tadalafil

### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15 % la  $C_{max}$  del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

### *Trasportatori*

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella distribuzione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto del 88 % l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

## Effetti del tadalafil su altri medicinali

### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di CIALIS (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di CIALIS prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil

(10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra-) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

#### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce nè induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Aspirina*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di CIALIS durante la gravidanza.

#### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. CIALIS non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CIALIS altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al CIALIS, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto CIALIS per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, mal di schiena e mialgia con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di CIALIS. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con CIALIS somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10-30 giorni dall'inizio del trattamento.

## Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazione spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con CIALIS e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare retinica <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate di calore	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Malattia da reflusso gastro-esofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Rash	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup> , Iperidrosi (sudorazione)

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Emospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

(2) La sorveglianza postmarketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

#### Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

#### Meccanismo di azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

L'effetto della inibizione della PDE5 sulla concentrazione di cGMP nel corpo cavernoso è stato osservato anche sulla muscolatura liscia della prostata, della vescica e del loro sistema vascolare. L'effetto di rilassamento vascolare che ne deriva aumenta la perfusione di sangue e questo potrebbe essere il meccanismo sulla base del quale i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna sono ridotti. Questi effetti vascolari possono essere accompagnati dall'inibizione dell'attività del nervo afferente vescicale e dal rilassamento della muscolatura liscia della prostata e della vescica.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Tadalafil, somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di CIALIS, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

#### Disfunzione erettile

Per definire il periodo di risposta a CIALIS assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su



1054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

Per valutare il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, sono stati condotti inizialmente 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con CIALIS 5 mg, del 50% con CIALIS 2,5 mg rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente, con CIALIS 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5, sono stati randomizzati a CIALIS 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con CIALIS rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

#### Iperplasia prostatica benigna

CIALIS è stato studiato in 4 studi clinici della durata di 12 settimane che hanno coinvolto oltre 1500 pazienti con segni e sintomi di iperplasia prostatica benigna. Il miglioramento in termini di international prostate symptom score con CIALIS 5 mg è stato pari a -4.8, -5.6, -6.1 e -6.3 rispetto a -2.2, -3.6, -3.8 e -4.2 con il placebo. I miglioramenti in termini di international prostate symptom score si sono verificati già ad 1 settimana. In uno degli studi che includeva anche tamsulosin 0,4 mg come comparatore attivo, il miglioramento in termini di punteggio totale dell'international prostate symptom score con CIALIS 5 mg, tamsulosin e placebo è stato rispettivamente -6.3, -5.7 e -4.2.

Uno di questi studi ha valutato i miglioramenti della disfunzione erettile e dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna nei pazienti con entrambe queste patologie. I miglioramenti della funzione erettile in termini di punteggio dell'international index of erectile function e dell'international prostate symptom score in questo studio sono stati rispettivamente 6.5 e -6.1 con CIALIS 5 mg rispetto a 1.8 e -3.8 con il placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 71,9% con CIALIS 5 mg rispetto al 48,3% con placebo.

Il mantenimento dell'effetto è stato valutato nella fase di estensione open-label di uno degli studi ed ha mostrato che il miglioramento in termini di international prostate symptom score osservato a 12 settimane è stato mantenuto per un ulteriore anno di trattamento con CIALIS 5 mg.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto CIALIS può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale. Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

#### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

#### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

#### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25 % rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

##### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

##### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno a pazienti con insufficienza epatica. Se CIALIS è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19 % del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compressa:

lattosio monoidrato,  
croscarmellosa sodica,  
idrossipropilcellulosa,  
cellulosa microcristallina,  
sodio laurilsolfato,  
magnesio stearato.

#### Rivestimento con film:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa,  
triacetina,  
diossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
talco.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 14, 28 o 84 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/007-008, 010

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 novembre 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 10 mg compresse rivestite con film  
CIALIS 20 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CIALIS 10 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 10 mg di tadalafil

Eccipiente con effetti noti:  
Ogni compressa rivestita con film contiene 170 mg di lattosio (come monoidrato).

CIALIS 20 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil

Eccipiente con effetti noti:  
Ogni compressa rivestita con film contiene 233 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

CIALIS 10 mg compresse rivestite con film  
Compresse di colore giallo chiaro e a forma di mandorla, marcate "C 10" da un lato.

CIALIS 20 mg compresse rivestite con film  
Compresse di colore giallo e a forma di mandorla, marcate "C 20" da un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è

consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di CIALIS (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di CIALIS, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

#### Popolazioni particolari

##### *Uomini anziani*

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

##### *Uomini con insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave insufficienza renale la dose massima raccomandata è 10 mg. La somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con insufficienza epatica*

La dose raccomandata di CIALIS è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con insufficienza epatica. La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini diabetici*

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di CIALIS nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

#### Modo di somministrazione

CIALIS è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).

CIALIS non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

CIALIS è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con CIALIS

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

##### Cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a CIALIS, all'attività sessuale o alla combinazione di questi od altri fattori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa<sub>1</sub>-bloccanti, la somministrazione contemporanea di CIALIS può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

##### Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di CIALIS ed altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di CIALIS e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

### Insufficienza epatica

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto CIALIS, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

CIALIS deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

### Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di CIALIS a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poichè è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

### CIALIS e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del CIALIS con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere CIALIS in associazione con tali medicinali.

### Lattosio

CIALIS contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza da Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

### Effetti di altre sostanze sul tadalafil

#### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15 % la  $C_{max}$  del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la  $C_{max}$  del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

#### *Trasportatori*

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella distribuzione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.



### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto del 88 % l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

### Effetti del tadalafil su altri medicinali

#### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di CIALIS a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di CIALIS (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di CIALIS prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

#### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra-) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

### *Substrati di CYP1A2 (es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

### *Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

### *Aspirina*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicylico.

### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

L'uso di CIALIS nelle donne non è indicato.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di CIALIS durante la gravidanza.

### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. CIALIS non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CIALIS altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al CIALIS, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto CIALIS per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, mal di schiena e mialgia con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di CIALIS. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con CIALIS somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10-30 giorni dall'inizio del trattamento.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con CIALIS e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare retinica <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate di calore	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Malattia da reflusso gastro-esofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Rash	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup> , Iperidrosi (sudorazione)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Emospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

(2) La sorveglianza postmarketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

#### Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

### Meccanismo d'azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifica. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

### Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a CIALIS sono stati condotti tre studi clinici su 1054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

Tadalafil, somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di CIALIS, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Il tadalafil, a dosi da 2 a 100 mg, è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3.250 pazienti, includendo pazienti con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (21-86 anni) ed etnia. La maggior parte dei pazienti riferiva di essere affetta da disfunzione erettile da almeno 1 anno. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81 % dei pazienti ha riportato che CIALIS ha migliorato le erezioni rispetto al 35 % con il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile di tutti i livelli di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni durante l'assunzione di CIALIS (del 86 %, 83 % e 72 %, rispettivamente per gravità lieve, moderata e grave, in confronto al 45 %, 42 % e 19 % con il placebo). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti

trattati con CIALIS il 75 % dei tentativi di rapporto sessuale sono stati ad esito positivo rispetto al 32 % con il placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto CIALIS può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale. Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

#### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

#### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

#### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

## Popolazioni particolari

### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25 % rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di CIALIS in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto CIALIS, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con insufficienza epatica.

### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19 % del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresa:

lattosio monoidrato,  
croscarmellosa sodica,  
idrossipropilcellulosa,  
cellulosa microcristallina,  
sodio laurilsolfato,



magnesio stearato.

Rivestimento con film:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa,  
triacetina,  
diossido di titanio (E171),  
ossido di ferro giallo (E172),  
talco.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

CIALIS 10 mg compresse rivestite con film

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 4 compresse rivestite con film.

CIALIS 20 mg compresse rivestite con film

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 2, 4, 8, 10 e 12 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/001-005, 009

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 novembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato con cadenza triennale.

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIALIS 2,5 mg compresse rivestite con film  
tadalafil

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di tadalafil.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Come prendere CIALIS una volta al giorno

1. Inizi prendendo dal blister la compressa corrispondente al giorno in cui sta iniziando ad assumere CIALIS.



2. Assuma CIALIS con dell'acqua ogni giorno all'incirca nello stesso momento della giornata, indipendentemente dai pasti.



3. Quando viene preso una volta al giorno, CIALIS le permette di avere un'erezione, se c'è stimolazione sessuale, in qualsiasi momento della giornata nell'arco delle 24 ore. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non steste prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.



- Prenda sempre CIALIS seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.
- L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione perciò eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche con CIALIS.
- Non deve prendere CIALIS più di una volta al giorno. Se ne prende più di quanto deve, lo riferisca al medico.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale una volta al giorno.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

cialis 2,5 mg

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIALIS 5 mg compresse rivestite con film  
tadalafil

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Come prendere CIALIS una volta al giorno

1. Inizi prendendo dal blister la compressa corrispondente al giorno in cui sta iniziando ad assumere CIALIS.



2. Assuma CIALIS con dell'acqua ogni giorno all'incirca nello stesso momento della giornata, indipendentemente dai pasti.



3. Quando viene preso una volta al giorno per la disfunzione erettile, CIALIS le permette di avere un'erezione, se c'è stimolazione sessuale, in qualsiasi momento della giornata nell'arco delle 24 ore. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non steste prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.

- Prenda sempre CIALIS seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.
- L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione perciò eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche con CIALIS.
- Non deve prendere CIALIS più di una volta al giorno. Se ne prende più di quanto deve, lo riferisca al medico.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale una volta al giorno.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/007-008, 010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

cialis 5 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**ASTUCCIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 10 mg compresse rivestite con film  
tadalafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 10 mg di tadalafil.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

4 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

cialis 10 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**ASTUCCIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 20 mg compresse rivestite con film  
tadalafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Lattosio

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

2 compresse rivestite con film  
4 compresse rivestite con film  
8 compresse rivestite con film  
10 compresse rivestite con film  
12 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/237/002-005, 009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

cialis 20 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 2,5 mg compresse  
tadalafil

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Lilly

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**5. ALTRO**

LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 5 mg compresse  
tadalafil

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Lilly

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**5. ALTRO**

LUN, MAR, MER, GIO, VEN, SAB, DOM

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 10 mg compresse  
tadalafil

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Lilly

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP  
BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CIALIS 20 mg compresse  
tadalafil

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Lilly

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### CIALIS 2,5 mg compresse rivestite con film Tadalafil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS
3. Come prendere CIALIS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CIALIS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve**

CIALIS è un trattamento per gli uomini adulti con disfunzione erettile. Questa condizione si verifica quando un uomo non riesce a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale. CIALIS ha mostrato di migliorare significativamente la capacità di ottenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale.

CIALIS contiene il principio attivo tadalafil che appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Dopo stimolazione sessuale CIALIS aiuta a rilassare i vasi sanguigni nel pene, permettendo l'afflusso di sangue al pene. Il risultato è una migliore funzione erettile. CIALIS non le sarà d'aiuto se non ha la disfunzione erettile.

E' importante notare che CIALIS non ha effetto se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non stesse prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS**

##### **Non prenda CIALIS se:**

- è allergico al tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- sta assumendo qualsiasi forma di nitrato organico o donatori di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Questo è un gruppo di farmaci ("nitrati") usati per il trattamento dell'angina pectoris (o "dolore al torace"). E' stato dimostrato che CIALIS aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico.
- ha una grave malattia cardiaca o ha avuto un attacco di cuore recentemente, negli ultimi 90 giorni.
- ha avuto un ictus recentemente, negli ultimi 6 mesi.

- ha la pressione del sangue bassa o la pressione del sangue alta non controllata.
- in passato ha avuto una perdita della vista a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), una condizione descritta come “icuts dell’occhio”.
- sta assumendo riociguat. Questo farmaco è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). E’ stato dimostrato che i PDE5 inibitori, come CIALIS, aumentano l’effetto ipotensivo di questo farmaco. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CIALIS.

Sia consapevole che l’attività sessuale comporta un potenziale rischio per i pazienti con una malattia cardiaca, perché sottopone il cuore ad uno sforzo in più. Se ha un problema cardiaco lo riferisca al medico.

Prima di prendere le compresse, informi il medico se ha:

- l’anemia falciforme (un’anomalia dei globuli rossi).
- il mieloma multiplo (tumore maligno del midollo osseo).
- la leucemia (tumore maligno delle cellule del sangue).
- una qualsiasi deformità del pene.
- un problema grave al fegato.
- un problema grave ai reni.

Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a:

- chirurgia pelvica
- rimozione di tutta o parte della ghiandola prostatica in cui i nervi della prostata sono stati tagliati (prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi).

Se ha un’improvvisa diminuzione o perdita della vista, interrompa l’assunzione di CIALIS e contatti immediatamente il medico.

CIALIS non è indicato per essere usato dalle donne.

### **Bambini e adolescenti**

CIALIS non è indicato per essere usato da bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e CIALIS**

Informi il medico se sta assumendo, se ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non assuma CIALIS se sta già assumendo nitrati.

Alcuni medicinali possono essere influenzati da CIALIS o essi stessi possono influenzare il modo con cui CIALIS funziona. Informi il medico o il farmacista se sta già assumendo:

- un alfa-bloccante (utilizzato per trattare l’aumento della pressione sanguigna o problemi urinari associati all’iperplasia prostatica benigna).
- altri medicinali per trattare l’aumento della pressione sanguigna.
- riociguat.
- un inibitore dell’enzima 5 alfa-reduttasi (usato per trattare l’iperplasia prostatica benigna).
- medicinali come le compresse di ketoconazolo (per trattare le infezioni fungine) e gli inibitori della proteasi per il trattamento dell’AIDS o dell’infezione HIV.
- il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina (medicinali anticonvulsivanti).
- la rifampicina, l’eritromicina, la claritromicina o l’itraconazolo.



- altri trattamenti per la disunzione erettile.

### **CIALIS con bevande e alcool**

Informazioni sugli effetti dell'alcool sono riportate al paragrafo 3. Il succo di pompelmo può influenzare il modo con cui CIALIS funziona e deve essere assunto con cautela. Si rivolga al medico per ulteriori informazioni.

### **Fertilità**

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. E' improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni uomini che assumevano CIALIS durante studi clinici, hanno riportato capogiri. Controlli attentamente come reagisce alle compresse prima di guidare o usare macchinari.

### **CIALIS contiene lattosio:**

Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere CIALIS**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le compresse di CIALIS sono per uso orale e solo per gli uomini. Deglutisca la compressa intera con dell'acqua. Le compresse possono essere prese indipendentemente dall'assunzione di cibo.

**La dose raccomandata** è una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. Il medico può aggiustare la dose a 2,5 mg in base alla sua risposta a CIALIS. Questa dose le sarà data con una compressa da 2,5 mg.

Non prenda CIALIS più di una volta al giorno.

La somministrazione di CIALIS una volta al giorno può essere utile agli uomini che prevedono di avere un'attività sessuale due o più volte a settimana.

Quando viene assunto una volta al giorno, CIALIS le permette di avere un'erezione, se c'è stimolazione sessuale, in qualsiasi momento della giornata nell'arco delle 24 ore. E' importante notare che CIALIS non agisce se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari come fareste se non steste assumendo un farmaco per la disfunzione erettile.

L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione e può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se lei ha preso o ha intenzione di prendere CIALIS, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (livello di alcool nel sangue pari a 0,08 % o superiore) perché ciò può aumentare il rischio di capogiri nel momento in cui si alza in piedi.

### **Se prende più CIALIS di quanto deve**

Contatti il medico. E' possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

### **Se dimentica di prendere CIALIS**

Prenda la sua dose non appena se lo ricorda ma non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Non deve prendere CIALIS più di una volta al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

##### **Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'uso del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza non comune).
- dolore toracico – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza non comune).
- erezione prolungata e forse dolorosa dopo l'assunzione di CIALIS (frequenza rara). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (frequenza rara).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

##### **Comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 100)

- mal di testa, mal di schiena, dolori muscolari, dolore alle braccia e alle gambe, vampate di calore al viso, congestione nasale e disturbi digestivi.

##### **Non comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 1.000)

- capogiri, mal di stomaco, sensazione di malessere, malessere (vomito), reflusso, visione offuscata, indolenzimento agli occhi, difficoltà respiratorie, presenza di sangue nelle urine, palpitazioni, battito cardiaco veloce, pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa, perdita di sangue dal naso, ronzio alle orecchie, gonfiore delle mani, dei piedi o delle caviglie e sensazione di stanchezza.

##### **Rari** (osservati in 1-10 pazienti ogni 10.000)

- svenimento, convulsioni e perdita di memoria transitoria, gonfiore delle palpebre, occhi rossi, improvvisa diminuzione o perdita dell'udito, orticaria (chiazze rosse pruriginose sulla superficie cutanea), sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e aumento della sudorazione.

Raramente, negli uomini che assumono CIALIS, sono stati riportati attacchi cardiaci e ictus. La maggior parte di questi soggetti, aveva problemi di cuore già prima di utilizzare il medicinale.

Raramente sono stati riportati casi di parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi.

**Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari** che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati negli uomini che assumono CIALIS. Questi includono:

- emicrania, gonfiore del viso, reazione allergica grave che causa gonfiore del viso e della gola, reazioni cutanee gravi, alcuni disturbi che modificano la circolazione del sangue agli occhi, battito cardiaco irregolare, angina e morte cardiaca improvvisa.

L'effetto indesiderato capogiri è stato riportato più frequentemente in uomini di età superiore a 75 anni che prendevano CIALIS. Diarrea è stata riportata più frequentemente in uomini di età superiore a 65 anni che prendevano CIALIS.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CIALIS**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CIALIS**

- Il principio **attivo** è tadalafil. Ogni compressa contiene 2,5 mg di tadalafil.

- **Gli altri componenti** sono:

**Compressa:** lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2), croscaramellosa sodica, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

**Rivestimento con film:** lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), talco.

#### **Descrizione dell'aspetto di CIALIS e contenuto della confezione**

CIALIS 2,5 mg è una compressa rivestita con film di colore giallo-arancio chiaro con la forma di una mandorla e ha impresso "C 2 ½" da un lato.

CIALIS 2,5 mg è disponibile in blister in confezioni da 28 compresse.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.

Tel: +34-91 663 50 00

**France**

Lilly France SAS

Tél: +33-(0)1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39-055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība

Latvijā

Tel: +371 67364000

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S

Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H

Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46- (0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### CIALIS 5 mg compresse rivestite con film Tadalafil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS
3. Come prendere CIALIS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CIALIS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve**

CIALIS contiene il principio attivo tadalafil che appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

CIALIS 5 mg è un trattamento per gli uomini con:

- **disfunzione erettile.** Questa condizione si verifica quando un uomo non riesce a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale. CIALIS ha dimostrato di migliorare significativamente la capacità di ottenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale. Dopo stimolazione sessuale CIALIS aiuta a rilassare i vasi sanguigni nel pene, permettendo l'afflusso di sangue al pene. Il risultato di ciò è una migliore funzione erettile. CIALIS non le sarà d'aiuto se non ha la disfunzione erettile. E' importante notare che CIALIS per il trattamento della disfunzione erettile non ha effetto se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non stesse prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.
- sintomi urinari associati ad una condizione comune chiamata **iperplasia prostatica benigna.** Questa condizione si verifica quando la prostata ingrossa con l'età. I sintomi includono difficoltà a iniziare la minzione, sensazione di non svuotare completamente la vescica e una più frequente necessità di urinare anche durante la notte. CIALIS migliora l'afflusso di sangue e rilassa la muscolatura della prostata e della vescica e ciò può ridurre i sintomi associati all'iperplasia prostatica benigna. CIALIS ha dimostrato di migliorare questi sintomi urinari già 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS**

**Non prenda CIALIS se:**

- è allergico al tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- sta assumendo qualsiasi forma di nitrato organico o donatori di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Questo è un gruppo di farmaci ("nitrati") usati per il trattamento dell'angina pectoris (o

“dolore al torace”). E' stato dimostrato che CIALIS aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

- ha una grave malattia cardiaca o ha avuto un attacco di cuore recentemente, negli ultimi 90 giorni.
- ha avuto un ictus recentemente, negli ultimi 6 mesi.
- ha la pressione del sangue bassa o la pressione del sangue alta non controllata.
- in passato ha avuto una perdita della vista a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), una condizione descritta come “ictus dell'occhio”.
- sta assumendo riociguat. Questo farmaco è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). E' stato dimostrato che i PDE5 inibitori, come CIALIS, aumentano l'effetto ipotensivo di questo farmaco. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CIALIS.

Sia consapevole che l'attività sessuale comporta un potenziale rischio per i pazienti con una malattia cardiaca, perché sottopone il cuore ad uno sforzo in più. Se ha un problema cardiaco lo riferisca al medico.

Poiché l'iperplasia prostatica benigna e il tumore della prostata possono avere gli stessi sintomi, il medico la sottoporrà ai controlli per il tumore della prostata prima di iniziare il trattamento con CIALIS per l'iperplasia prostatica benigna. CIALIS non cura il tumore della prostata.

Prima di prendere le compresse, informi il medico se ha:

- l'anemia falciforme (un'anomalia dei globuli rossi).
- il mieloma multiplo (tumore maligno del midollo osseo).
- la leucemia (tumore maligno delle cellule del sangue).
- una qualsiasi deformità del pene.
- un problema grave al fegato.
- un problema grave ai reni.

Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a:

- chirurgia pelvica
- rimozione di tutta o parte della ghiandola prostatica in cui i nervi della prostata sono stati tagliati (prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi).

Se ha un'improvvisa diminuzione o perdita della vista, interrompa l'assunzione di CIALIS e contatti immediatamente il medico.

CIALIS non è indicato per essere usato dalle donne.

### **Bambini e adolescenti**

CIALIS non è indicato per essere usato da bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e CIALIS**

Informi il medico se sta assumendo, se ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non assuma CIALIS se sta già assumendo nitrati.

Alcuni medicinali possono essere influenzati da CIALIS o essi stessi possono influenzare il modo con cui CIALIS funziona. Informi il medico o il farmacista se sta già assumendo:

- un alfa-bloccante (utilizzato per trattare l'aumento della pressione sanguigna o problemi urinari associati all'iperplasia prostatica benigna).
- altri medicinali per trattare l'aumento della pressione sanguigna.
- riociguat.
- un inibitore dell'enzima 5 alfa-reduttasi (usato per trattare l'iperplasia prostatica benigna)
- medicinali come le compresse di ketoconazolo (per trattare le infezioni fungine) e gli inibitori della proteasi per il trattamento dell'AIDS o dell'infezione HIV.
- il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina (medicinali anticonvulsivanti).
- la rifampicina, l'eritromicina, la claritromicina o l'itraconazolo.
- altri trattamenti per la disfunzione erettile.

### **CIALIS con bevande e alcool**

Informazioni sugli effetti dell'alcool sono riportate al paragrafo 3. Il succo di pompelmo può influenzare il modo con cui CIALIS funziona e deve essere assunto con cautela. Si rivolga al medico per ulteriori informazioni.

### **Fertilità**

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. E' improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni uomini che assumevano CIALIS durante studi clinici, hanno riportato capogiri. Controlli attentamente come reagisce alle compresse prima di guidare o usare macchinari.

### **CIALIS contiene lattosio:**

Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere CIALIS**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le compresse di CIALIS sono per uso orale e solo per gli uomini. Deglutisca la compressa intera con dell'acqua. Le compresse possono essere prese indipendentemente dall'assunzione di cibo.

L'assunzione di bevande alcoliche può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se lei ha preso o ha intenzione di prendere CIALIS, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (livello di alcool nel sangue pari a 0,08 % o superiore) perché ciò può aumentare il rischio di capogiri nel momento in cui si alza in piedi.

### **Per il trattamento della disfunzione erettile**

**La dose raccomandata** è una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. Il medico può aggiustare la dose a 2,5 mg in base alla sua risposta a CIALIS. Questa dose le sarà data con una compressa da 2,5 mg. Non prenda CIALIS più di una volta al giorno.

Quando viene assunto una volta al giorno, CIALIS le permette di avere un'erezione, se c'è stimolazione sessuale, in qualsiasi momento della giornata nell'arco delle 24 ore. La somministrazione di CIALIS una volta al giorno può essere utile agli uomini che prevedono di avere un'attività sessuale due o più volte a settimana.

E' importante notare che CIALIS non agisce se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari come fareste se non steste assumendo un farmaco per la disfunzione erettile.

L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione.

#### **Per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna**

La **dose** è una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata.

Se ha l'iperplasia prostatica benigna e la disfunzione erettile, la dose rimane una compressa da 5 mg da assumere una volta al giorno.

NON prenda CIALIS più di una volta al giorno.

#### **Se prende più CIALIS di quanto deve**

Contatti il medico. E' possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di prendere CIALIS**

Prenda la sua dose non appena se lo ricorda, ma non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Non deve prendere CIALIS più di una volta al giorno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

#### **Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'uso del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza non comune).
- dolore toracico – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza non comune).
- erezione prolungata e forse dolorosa dopo l'assunzione di CIALIS (frequenza rara). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (frequenza rara).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

#### **Comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 100)

- mal di testa, mal di schiena, dolori muscolari, dolore alle braccia e alle gambe, vampate di calore al viso, congestione nasale e disturbi digestivi.

#### **Non comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 1.000)

- capogiri, mal di stomaco, sensazione di malessere, malessere (vomito), reflusso, visione offuscata, indolenzimento agli occhi, difficoltà respiratorie, presenza di sangue nelle urine, palpitazioni, battito cardiaco veloce, pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa, perdita di sangue dal naso, ronzio alle orecchie, gonfiore delle mani, dei piedi o delle caviglie e sensazione di stanchezza.

#### **Rari** (osservati in 1-10 pazienti ogni 10.000)

- svenimento, convulsioni e perdita di memoria transitoria, gonfiore delle palpebre, occhi rossi, improvvisa diminuzione o perdita dell'udito, orticaria (chiazze rosse pruriginose sulla superficie



cutanea), sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e aumento della sudorazione.

Raramente, negli uomini che assumono CIALIS, sono stati riportati attacchi cardiaci e ictus. La maggior parte di questi soggetti, aveva problemi di cuore già prima di utilizzare il medicinale.

Raramente sono stati riportati casi di parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi.

**Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari** che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati negli uomini che assumono CIALIS. Questi includono:

- emicrania, gonfiore del viso, reazione allergica grave che causa gonfiore del viso e della gola, reazioni cutanee gravi, alcuni disturbi che modificano la circolazione del sangue agli occhi, battito cardiaco irregolare, angina e morte cardiaca improvvisa.

L'effetto indesiderato capogiri è stato riportato più frequentemente in uomini di età superiore a 75 anni che prendevano CIALIS. Diarrea è stata riportata più frequentemente in uomini di età superiore a 65 anni che prendevano CIALIS.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare CIALIS**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene CIALIS**

- Il principio **attivo** è tadalafil. Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil.
- Gli **altri componenti** sono:

**Compressa:** lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2), croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

**Rivestimento con film:** lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), talco.

### **Descrizione dell'aspetto di CIALIS e contenuto della confezione**

CIALIS 5 mg è una compressa rivestita con film di colore giallo chiaro con la forma di una mandorla e ha impresso "C 5" da un lato.

CIALIS 5 mg è disponibile in blister in confezioni da 14, 28 o 84 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

### **Ελλάδα**

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

### **España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 5000

### **France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

### **Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

### **Italia**

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

### **Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība

Latvijā

Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### CIALIS 10 mg compresse rivestite con film Tadalafil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS
3. Come prendere CIALIS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CIALIS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve**

CIALIS è un trattamento per gli uomini adulti con disfunzione erettile. Questa condizione si verifica quando un uomo non riesce a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale. CIALIS ha mostrato di migliorare significativamente la capacità di ottenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale.

CIALIS contiene il principio attivo tadalafil che appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Dopo stimolazione sessuale CIALIS aiuta a rilassare i vasi sanguigni nel pene, permettendo l'afflusso di sangue al pene. Il risultato è una migliore funzione erettile. CIALIS non le sarà d'aiuto se non ha la disfunzione erettile.

E' importante notare che CIALIS non ha effetto se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non stesse prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS**

##### **Non prenda CIALIS se:**

- è allergico al tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- sta assumendo qualsiasi forma di nitrato organico o donatori di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Questo è un gruppo di farmaci ("nitrati") usati per il trattamento dell'angina pectoris (o "dolore al torace"). E' stato dimostrato che CIALIS aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico.
- ha una grave malattia cardiaca o ha avuto un attacco di cuore recentemente, negli ultimi 90 giorni.
- ha avuto un ictus recentemente, negli ultimi 6 mesi.

- ha la pressione del sangue bassa o la pressione del sangue alta non controllata.
- in passato ha avuto una perdita della vista a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), una condizione descritta come “ictus dell’occhio”.
- sta assumendo riociguat. Questo farmaco è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). E’ stato dimostrato che i PDE5 inibitori, come CIALIS, aumentano l’effetto ipotensivo di questo farmaco. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CIALIS.

Sia consapevole che l’attività sessuale comporta un potenziale rischio per i pazienti con una malattia cardiaca, perché sottopone il cuore ad uno sforzo in più. Se ha un problema cardiaco lo riferisca al medico.

Prima di prendere le compresse, informi il medico se ha:

- l’anemia falciforme (un’anomalia dei globuli rossi).
- il mieloma multiplo (tumore maligno del midollo osseo).
- la leucemia (tumore maligno delle cellule del sangue).
- una qualsiasi deformità del pene.
- un problema grave al fegato.
- un problema grave ai reni.

Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a:

- chirurgia pelvica
- rimozione di tutta o parte della ghiandola prostatica in cui i nervi della prostata sono stati tagliati (prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi).

Se ha un’improvvisa diminuzione o perdita della vista, interrompa l’assunzione di CIALIS e contatti immediatamente il medico.

CIALIS non è indicato per essere usato dalle donne.

### **Bambini e adolescenti**

CIALIS non è indicato per essere usato da bambini o da adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e CIALIS**

Informi il medico se sta assumendo, se ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non assuma CIALIS se sta già assumendo nitrati.

Alcuni medicinali possono essere influenzati da CIALIS o essi stessi possono influenzare il modo con cui CIALIS funziona. Informi il medico o il farmacista se sta già assumendo:

- un alfa-bloccante (utilizzato per trattare l’aumento della pressione sanguigna o problemi urinari associati all’iperplasia prostatica benigna).
- altri medicinali per trattare l’aumento della pressione sanguigna.
- riociguat.
- un inibitore dell’enzima 5 alfa-reduttasi (usato per trattare l’iperplasia prostatica benigna)
- medicinali come le compresse di ketoconazolo (per trattare le infezioni fungine) e gli inibitori della proteasi per il trattamento dell’AIDS o dell’infezione HIV.
- il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina (medicinali anticonvulsivanti).
- la rifampicina, l’eritromicina, la claritromicina o l’itraconazolo.

- altri trattamenti per la disfunzione erettile.

### **CIALIS con bevande e alcool**

Informazioni sugli effetti dell'alcool sono riportate al paragrafo 3. Il succo di pompelmo può influenzare il modo con cui CIALIS funziona e deve essere assunto con cautela. Si rivolga al medico per ulteriori informazioni.

### **Fertilità**

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. E' improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni uomini che assumevano CIALIS durante studi clinici, hanno riportato capogiri. Controlli attentamente come reagisce alle compresse prima di guidare o usare macchinari.

### **CIALIS contiene lattosio:**

Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere CIALIS**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le compresse di CIALIS sono per uso orale e solo per gli uomini. Deglutisca la compressa intera con dell'acqua. Le compresse possono essere prese indipendentemente dall'assunzione di cibo.

**La dose raccomandata** è una compressa da 10 mg prima dell'attività sessuale. Se l'effetto di questo dosaggio è troppo debole, il medico può aumentare la dose a 20 mg. Le compresse di CIALIS sono per uso orale.

Può assumere la compressa di CIALIS almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

CIALIS può essere ancora efficace fino a 36 ore dopo l'assunzione della compressa.

Non prenda CIALIS più di una volta al giorno. CIALIS 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

E' importante notare che CIALIS non agisce se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari come fareste se non stesse assumendo un farmaco per la disfunzione erettile.

L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione e può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se lei ha preso o ha intenzione di prendere CIALIS, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (livello di alcool nel sangue pari a 0,08 % o superiore) perché ciò può aumentare il rischio di capogiri nel momento in cui si alza in piedi.

### **Se prende più CIALIS di quanto deve:**

Contatti il medico. E' possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

**Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'uso del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza non comune).
- dolore toracico – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza non comune).
- erezione prolungata e forse dolorosa dopo l'assunzione di CIALIS (frequenza rara). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (frequenza rara).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

**Comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 100)

- mal di testa, mal di schiena, dolori muscolari, dolore alle braccia e alle gambe, vampate di calore al viso, congestione nasale e disturbi digestivi.

**Non comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 1.000)

- capogiri, mal di stomaco, sensazione di malessere, malessere (vomito), reflusso, visione offuscata, indolenzimento agli occhi, difficoltà respiratorie, presenza di sangue nelle urine, palpitazioni, battito cardiaco veloce, pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa, perdita di sangue dal naso, ronzio alle orecchie, gonfiore delle mani, dei piedi o delle caviglie e sensazione di stanchezza.

**Rari** (osservati in 1-10 pazienti ogni 10.000)

- svenimento, convulsioni e perdita di memoria transitoria, gonfiore delle palpebre, occhi rossi, improvvisa diminuzione o perdita dell'udito, orticaria (chiazze rosse pruriginose sulla superficie cutanea), sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e aumento della sudorazione.

Raramente, negli uomini che assumono CIALIS, sono stati riportati attacchi cardiaci e ictus. La maggior parte di questi soggetti aveva problemi di cuore già prima di utilizzare il medicinale.

Raramente sono stati riportati casi di parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi.

**Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari** che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati negli uomini che assumono CIALIS. Questi includono:

- emicrania, gonfiore del viso, reazione allergica grave che causa gonfiore del viso e della gola, reazioni cutanee gravi, alcuni disturbi che modificano la circolazione del sangue agli occhi, battito cardiaco irregolare, angina e morte cardiaca improvvisa.

L'effetto indesiderato capogiri è stato riportato più frequentemente in uomini di età superiore a 75 anni che prendevano CIALIS. Diarrea è stata riportata più frequentemente in uomini di età superiore a 65 anni che prendevano CIALIS.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare CIALIS

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene CIALIS

- Il principio **attivo** è tadalafil. Ogni compressa contiene 10 mg di tadalafil.
- **Gli altri componenti** sono:  
**Compressa:** lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2), croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.  
**Rivestimento con film:** lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), talco.

### Descrizione dell'aspetto di CIALIS e contenuto della confezione

CIALIS 10 mg è una compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, ha la forma di una mandorla e ha impresso "C 10" da un lato.

CIALIS 10 mg è disponibile in blister in confezioni da 4 compresse.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Nederland**

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



**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

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

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel +48 22 440 33 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### CIALIS 20 mg compresse rivestite con film Tadalafil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS
3. Come prendere CIALIS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CIALIS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CIALIS e a cosa serve**

CIALIS è un trattamento per gli uomini adulti con disfunzione erettile. Questa condizione si verifica quando un uomo non riesce a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale. CIALIS ha mostrato di migliorare significativamente la capacità di ottenere un'erezione idonea per un rapporto sessuale.

CIALIS contiene il principio attivo tadalafil che appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Dopo stimolazione sessuale CIALIS aiuta a rilassare i vasi sanguigni nel pene, permettendo l'afflusso di sangue al pene. Il risultato è una migliore funzione erettile. CIALIS non le sarà d'aiuto se non ha la disfunzione erettile.

E' importante notare che CIALIS non ha effetto se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari, come fareste se non stesse prendendo un medicinale per la disfunzione erettile.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CIALIS**

##### **Non prenda CIALIS se:**

- è allergico al tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- sta assumendo qualsiasi forma di nitrato organico o donatori di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Questo è un gruppo di farmaci ("nitrati") usati per il trattamento dell'angina pectoris (o "dolore al torace"). E' stato dimostrato che CIALIS aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico.
- ha una grave malattia cardiaca o ha avuto un attacco di cuore recentemente, negli ultimi 90 giorni.
- ha avuto un ictus recentemente, negli ultimi 6 mesi.

- ha la pressione del sangue bassa o la pressione del sangue alta non controllata.
- in passato ha avuto una perdita della vista a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), una condizione descritta come “ictus dell’occhio”.
- sta assumendo riociguat. Questo farmaco è utilizzato per il trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). E’ stato dimostrato che i PDE5 inibitori, come CIALIS, aumentano l’effetto ipotensivo di questo farmaco. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CIALIS.

Sia consapevole che l’attività sessuale comporta un potenziale rischio per i pazienti con una malattia cardiaca, perché sottopone il cuore ad uno sforzo in più. Se ha un problema cardiaco lo riferisca al medico.

Prima di prendere le compresse, informi il medico se ha:

- l’anemia falciforme (un’anomalia dei globuli rossi).
- il mieloma multiplo (tumore maligno del midollo osseo).
- la leucemia (tumore maligno delle cellule del sangue).
- una qualsiasi deformità del pene.
- un problema grave al fegato.
- un problema grave ai reni.

Non è noto se CIALIS sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a:

- chirurgia pelvica
- rimozione di tutta o parte della ghiandola prostatica in cui i nervi della prostata sono stati tagliati (prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi).

Se ha un’improvvisa diminuzione o perdita della vista, interrompa l’assunzione di CIALIS e contatti immediatamente il medico.

CIALIS non è indicato per essere usato dalle donne.

### **Bambini e adolescenti**

CIALIS non è indicato per essere usato da bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e CIALIS**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non assuma CIALIS se sta già assumendo nitrati.

Alcuni medicinali possono essere influenzati da CIALIS o essi stessi possono influenzare il modo con cui CIALIS funziona. Informi il medico o il farmacista se sta già assumendo:

- un alfa-bloccante (viene utilizzato per trattare l’aumento della pressione sanguigna o problemi urinari associati all’iperplasia prostatica benigna).
- altri medicinali per trattare l’aumento della pressione sanguigna.
- riociguat.
- un inibitore dell’enzima 5 alfa-reduttasi (usato per trattare l’iperplasia prostatica benigna).
- medicinali come le compresse di ketoconazolo (per trattare le infezioni fungine) e gli inibitori della proteasi per il trattamento dell’AIDS o dell’infezione HIV.
- il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina (medicinali anticonvulsivanti).

- la rifampicina, l'eritromicina, la claritromicina o l'itraconazolo.
- altri trattamenti per la disfunzione erettile.

### **CIALIS con bevande e alcool**

Informazioni sugli effetti dell'alcool sono riportate al paragrafo 3. Il succo di pompelmo può influenzare il modo con cui CIALIS funziona e deve essere assunto con cautela. Si rivolga al medico per ulteriori informazioni.

### **Fertilità**

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. E' improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni uomini che assumevano CIALIS durante studi clinici, hanno riportato capogiri. Controlli attentamente come reagisce alle compresse prima di guidare o usare macchinari.

### **CIALIS contiene lattosio:**

Se ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere CIALIS**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le compresse di CIALIS sono per uso orale e solo per gli uomini. Deglutisca la compressa intera con dell'acqua. Le compresse possono essere prese indipendentemente dall'assunzione di cibo.

**La dose raccomandata** è una compressa da 10 mg prima dell'attività sessuale. Tuttavia le è stata prescritta la dose costituita da una compressa da 20 mg perché il medico ha deciso che la dose raccomandata di 10 mg è troppo bassa.

Può assumere la compressa di CIALIS almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

CIALIS può essere ancora efficace fino a 36 ore dopo l'assunzione della compressa.

Non prenda CIALIS più di una volta al giorno. CIALIS 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

E' importante notare che CIALIS non agisce se non c'è stimolazione sessuale. Lei e la sua partner avrete bisogno di impegnarvi nei preliminari come fareste se non steste assumendo un farmaco per la disfunzione erettile.

L'assunzione di bevande alcoliche può interferire con la sua capacità di avere un'erezione e può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se lei ha preso o ha intenzione di prendere CIALIS, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (livello di alcool nel sangue pari a 0,08 % o superiore) perché ciò può aumentare il rischio di capogiri nel momento in cui si alza in piedi.

### **Se prende più CIALIS di quanto deve:**

Contatti il medico. E' possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone

li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

**Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'uso del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza non comune).
- dolore toracico – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza non comune).
- erezione prolungata e forse dolorosa dopo l'assunzione di CIALIS (frequenza rara). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (frequenza rara).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

**Comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 100)

- mal di testa, mal di schiena, dolori muscolari, dolore alle braccia e alle gambe, vampate di calore al viso, congestione nasale e disturbi digestivi.

**Non comuni** (osservati in 1-10 pazienti ogni 1.000)

- capogiri, mal di stomaco, sensazione di malessere, malessere (vomito), reflusso, visione offuscata, indolenzimento agli occhi, difficoltà respiratorie, presenza di sangue nelle urine, palpitazioni, battito cardiaco veloce, pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa, perdita di sangue dal naso, ronzio alle orecchie, gonfiore delle mani, dei piedi o delle caviglie e sensazione di stanchezza.

**Rari** (osservati in 1-10 pazienti ogni 10.000)

- svenimento, convulsioni e perdita di memoria transitoria, gonfiore delle palpebre, occhi rossi, improvvisa diminuzione o perdita dell'udito, orticaria (chiazze rosse pruriginose sulla superficie cutanea), sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e aumento della sudorazione.

Raramente, negli uomini che assumono CIALIS, sono stati riportati attacchi cardiaci e ictus. La maggior parte di questi soggetti aveva problemi di cuore già prima di utilizzare il medicinale.

Raramente sono stati riportati casi di parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi.

**Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari** che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati negli uomini che assumono CIALIS. Questi includono:

- emicrania, gonfiore del viso, reazione allergica grave che causa gonfiore del viso e della gola, reazioni cutanee gravi, alcuni disturbi che modificano la circolazione del sangue agli occhi, battito cardiaco irregolare, angina e morte cardiaca improvvisa.

L'effetto indesiderato capogiri è stato riportato più frequentemente in uomini di età superiore a 75 anni che prendevano CIALIS. Diarrea è stata riportata più frequentemente in uomini di età superiore a 65 anni che prendevano CIALIS.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare CIALIS

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene CIALIS

- Il principio **attivo** è tadalafil. Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.
- **Gli altri componenti** sono:  
**Compressa:** lattosio monoidrato (vedere la fine del paragrafo 2), croscaramellosa sodica, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.  
**Rivestimento con film:** lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), talco.

### Descrizione dell'aspetto di CIALIS e contenuto della confezione

CIALIS 20 mg è una compressa rivestita con film di colore giallo, con la forma di una mandorla e ha impresso "C 20" da un lato.

CIALIS 20 mg è disponibile in blister in confezioni da 2, 4, 8, 10 o 12 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0)1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO IV**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio**



## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tadalafil, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Dopo la rianalisi dei dati di sicurezza integrati relativi all'indicazione al bisogno per la disfunzione erettile (DE), causata dal riconoscimento di un raddoppio (aumento da 2319 soggetti a 4769 soggetti) del database degli studi clinici controllati con placebo durante il periodo di riferimento, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ha proposto le seguenti modifiche nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: aggiungere come effetti indesiderati: nausea, affaticamento, vomito e edema periferico; aggiornare la frequenza dei seguenti eventi avversi: malattia da reflusso gastro-esofageo, iperidrosi, emorragia del pene, emospermia e erezioni prolungate; aggiungere dati relativamente alla diarrea nei pazienti anziani nel sottoparagrafo "Altre popolazioni particolari". A seguito della valutazione dei dati di sicurezza integrati dal database degli studi clinici, il PRAC ha concordato con le modifiche proposte.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tadalafil il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tadalafil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.