

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Talmanco 20 mg fillovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fillovertrukken tablet indeholder 20 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fillovertrukken tablet indeholder 237,9 mg lactose (234,5 mg som vandfrit og 3,4 mg som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Fillovertrukken tablet.

En hvid, fillovertrukken, rund, bikonveks tablet (ca. 10,7 mm i diameter) med afskåret kant mærket 'M' på den ene side og 'TA20' på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Voksne

Behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO funktionsklasse II og III for at forbedre træningskapaciteten (se pkt. 5.1).

Effekt er vist ved idiopatisk PAH (IPAH) og PAH relateret til kollagen vaskulær sygdom.

#### Pædiatrisk population

Behandling af børn i alderen 2 år og derover med pulmonal arteriel hypertension (PAH) klassificeret som WHO's funktionsklasse II og III.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

#### Dosering

##### Voksne

Den anbefalede dosis er 40 mg (to x 20 mg fillovertrukne tabletter) en gang dagligt.

##### Pædiatrisk population (2 år til 17 år)

De anbefalede doser én gang dagligt baseret på alders- og vægtkategorier er vist nedenfor.

| Alder og/eller vægt på den pædiatriske patient                     | Anbefalet daglig dosis og doseringsregime                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alder $\geq$ 2 år<br>Kropsvægt $\geq$ 40 kg<br>Kropsvægt $<$ 40 kg | 40 mg (to tabletter a 20 mg) en gang dagligt<br>20 mg (én tablet a 20 mg eller 10 ml af den orale suspension (OS), 2 mg/ml tadalafil*) en gang dagligt |

\* Oral suspension er tilgængelig til administration til pædiatriske patienter, som har behov for 20 mg og som ikke er i stand til at sluge tabletter.

For patienter  $<$  2 år er der ingen farmakokinetiske data eller effektdata tilgængelige fra kliniske studier. Den mest passende dosis af tadalafil til børn i alderen 6 måneder til  $<$  2 år er ikke fastlagt. Derfor anbefales tadalafil ikke i denne aldersgruppe.

#### Forsinket dosis, glemt dosis eller opkastning

Hvis der er en forsinkelse i administrationen af tadalafil, men alligevel inden for samme dag, bør dosis tages uden ændringer i de efterfølgende dosisskemaer. Patienter bør ikke tage en ekstra dosis, hvis en dosis glemmes.

Patienter bør ikke tage en ekstra dosis ved opkastning.

#### Særlige populationer

##### Ældre patienter

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendigt.

##### Nedsat nyrefunktion

##### *Voksne og pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindst 40 kg)*

Den anbefalede initiale dosis er 20 mg en gang dagligt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis kan øges til 40 mg en gang dagligt, baseret på den individuelle effekt og tolerance. Tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg)*

Hos patienter  $<$  40 kg og med let til moderat nedsat nyrefunktion anbefales en startdosis på 10 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til 20 mg én gang dagligt, baseret på individuel virkning og tolerabilitet. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion frarådes brugen af tadalafil (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsat leverfunktion

##### *Voksne og pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindst 40 kg)*

På grund af begrænset klinisk erfaring hos patienter med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B) kan en startdosis på 20 mg en gang dagligt overvejes.

##### *Pædiatrisk population (2 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg)*

For patienter  $<$  40 kg og med mild til moderat nedsat leverfunktion kan en startdosis på 10 mg en gang dagligt overvejes.

Hvis tadalafil ordineres til patienter i alle aldre, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Brug af tadalafil anbefales ikke hos patienter med svær levercirrose (Child-Pugh klasse C), da der ikke foreligger studier hos denne gruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Pædiatrisk population ( $<$ 2 år)

Tadalafils dosering og virkning hos børn  $<$  2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

## Administration

Talmanco er til oral brug.

De filmovertrukne tabletter bør sluges hele sammen med vand, med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akut myokardieinfarkt inden for de seneste 90 dage.

Svær hypotension (< 90/50 mm Hg).

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

Samtidig administration af phosphodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere, inklusive tadalafil, med guanylatcyklase-stimulatorer, som f.eks. riociguat, er kontraindiceret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Kardiovaskulære sygdomme

Følgende patientgrupper med hjerte-karsygdomme blev ikke inkluderet i PAH kliniske studier:

- Patienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklapsygdom
- Patienter med perikardial konstriktion
- Patienter med restriktiv eller dilateret kardiomyopati
- Patienter med betydelig venstre ventrikel dysfunktion
- Patienter med livstruende arytmier
- Patienter med symptomatisk koronararteriesygdom
- Patienter med ukontrolleret hypertension.

Brug af tadalafil anbefales ikke til disse patienter, da der ikke er kliniske data vedrørende sikkerheden.

Pulmonære vasodilatorer kan forværre den kardiovaskulære status signifikant hos patienter med pulmonal veneokklusiv sygdom (PVO). Behandling med tadalafil anbefales ikke til disse patienter, da der ikke foreligger kliniske data, hvor tadalafil har været givet til patienter med veneokklusiv sygdom. PVO bør overvejes, hvis der ses tegn på pulmonalt ødem ved behandling med tadalafil.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaber, der kan resultere i forbigående blodtryksfald. Lægerne bør nøje overveje, om de af deres patienter, der lider af visse underliggende sygdomme, såsom svær obstruktion i udløbet fra venstre ventrikel, væskemangel, hypotension, herunder autonom hypotension, kan påvirkes ugunstigt af en sådan vasodilatorisk effekt.

For patienter, som er i behandling med alfa<sub>1</sub>-blokkere, kan samtidig administration af tadalafil give symptomatisk hypotension hos nogle patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes derfor ikke.

## Syn

Der er rapporteret synsdefekter, herunder central serøs chorioretinopati (CSC) og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. De fleste tilfælde af CSC forsvandt spontant efter seponering af tadalafil. Angående NAION, tyder data fra observationsstudier på en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion, som følge af episodisk brug af tadalafil og PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter som anvender tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med at tage tadalafil og omgående skal konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår en synsdefekt, forringelse af synsskarphehed og/eller forvrængning af synet (se pkt 4.3). Anvendelse til patienter med kendte medfødte degenerative retinasygdomme, inklusive retinitis pigmentosa, anbefales ikke, da disse patienter ikke var inkluderet i de kliniske studier.

## Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde af pludseligt høretab efter brug af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer i nogle tilfælde er til stede (såsom alder, diabetes, hypertension, høretab i anamnesen og tilhørende bindevævssygdomme) skal patienten, i tilfælde af pludseligt opstået høretab, informeres om straks at søge lægehjælp.

## Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tadalafil anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af øget tadalafilclearance (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance ved dialyse.

Indtagelse af tadalafil anbefales ikke hos patienter med svær levercirrose (Child-Pugh klasse C), da disse ikke har været inkluderet i studierne.

## Priapisme og anatomisk deformation af penis

Priapisme er rapporteret hos mænd, der blev behandlet med PDE5-hæmmere. Patienterne skal instrueres i at søge læge straks, hvis de oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

Tadalafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) og hos patienter, som kan være disponerede for priapisme (såsom patienter med seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

## Samtidig brug af CYP3A4 induktorer eller hæmmere

Brug af tadalafil anbefales ikke til patienter, der kronisk tager potente CYP3A4-inducerende lægemidler, såsom rifampicin (se pkt. 4.5).

Tadalafil anbefales ikke til patienter, der samtidig tager potente CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol eller ritonavir (se pkt. 4.5).

## Behandling for erektil dysfunktion

Sikkerheden og virkningen af kombinationer af tadalafil og andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Patienterne skal informeres om ikke at tage tadalafil sammen med disse præparater.

### Prostacyclin og dets analoger

Virkning og sikkerhed af tadalafil givet sammen med prostacyclin eller dets analoger er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Derfor bør der udvises forsigtighed ved kombination af disse.

### Bosentan

Virkningen af tadalafil hos patienter, der allerede får bosentanbehandling, er ikke vist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

### Hjælpestoffer med kendt effekt

Talmanco tabletter indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers virkning på tadalafil

#### Cytochrom P450-hæmmere

##### *Azolantimykotika (f.eks. ketoconazol)*

Ketoconazol (200 mg dagligt) øger tadalafils (10 mg) enkeltdosiseksponering (AUC) 2 gange og  $C_{max}$  med 15 %, relativt til AUC og  $C_{max}$ -værdier for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øger tadalafil (20 mg) enkeltdosiseksponering (AUC) 4 gange og  $C_{max}$  med 22 %.

##### *Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg to gange dagligt), som er en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øger tadalafil (20 mg) enkeltdosiseksponering (AUC) 2 gange uden ændringer i  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg eller 600 mg to gange dagligt) øger tadalafil (20 mg) enkelt-dosis-eksponering (AUC) med 32 % og nedsætter  $C_{max}$  med 30 %.

#### Cytochrom P450-induktorer

##### *Endotelin 1- receptorantagonister (f.eks. bosentan)*

Flere gange samtidig indgift af bosentan (125 mg to gange dagligt), substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og sandsynligvis CYP2C19, og tadalafil (40 mg en gang dagligt) reducerede den systemiske eksponering af tadalafil med 42 % og  $C_{max}$  med 27 %. Virkningen af tadalafil hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirker ikke bosentans eller dets metabolitters eksponering (AUC og  $C_{max}$ ).

Sikkerhed og virkning af kombination af tadalafil og andre endotelin 1-receptorantagonister er ikke undersøgt.

##### *Antimykobakterielle præparater (f.eks. rifampicin)*

Rifampicin (600 mg dagligt), en CYP3A4-induktor, reducerer tadalafil AUC med 88 % og  $C_{max}$  med 46 %, relativt til AUC og  $C_{max}$  for tadalafil alene (10 mg).

### Tadalafils virkning på andre lægemidler

#### Nitrater

Det er vist i kliniske studier, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) øger den hypotensive virkning af nitrater. Denne interaktion varer i mere end 24 timer og kan ikke spores 48 timer efter den sidste tadalafildosis.

Derfor er behandling med tadalafil kontraindiceret hos patienter, der bruger nogen form for organisk nitrat (se pkt. 4.3).

#### Antihypertensiva (inklusive calciumblokkere)

Samtidig indgift af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkelt dosis) øger signifikant den blodtryks-sænkende virkning af denne alfa-blokker. Effekten varer mindst 12 timer og kan give symptomer, herunder synkope. Denne kombination kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

I interaktionsstudier udført med et begrænset antal raske forsøgspersoner blev denne virkning ikke set med alfuzosin eller tamsulosin.

Det er undersøgt i kliniske farmakologiske studier, om tadalafil (10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af antihypertensiva. De vigtigste typer antihypertensiva blev undersøgt enten som monoterapi eller som del af kombinationsterapi. Der sås et større blodtryksfald hos patienter, som tog flere antihypertensiva, uden at hypertensionen var velkontrolleret, sammenlignet med personer, hvis blodtryk var velkontrolleret, hvor blodtryksfaldet var minimalt og svarende til det, der sås hos raske personer. Tadalafil 20 mg givet til patienter i samtidig behandling med antihypertensiva inducerer et blodtryksfald, der (med undtagelse af doxazosin, se ovenfor) generelt er lille og sandsynligvis ikke er klinisk relevant.

#### Riociguat

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtryks-sænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk effekt af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive tadalafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### CYP1A2-substrater (f.eks. theophyllin)

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterasehæmmer), var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut [bpm]) i hjerterefrekvensen.

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

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

#### Acetylsalicylsyre

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

#### P-glykoprotein substrater (f.eks. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gang dagligt) havde ingen klinisk signifikant virkning på digoxins farmakokinetik.

#### Oral kontraception

Ved steady-state øger tadalafil (40 mg en gang dagligt) ethinylestradioleksponeringen (AUC) med 26 % og  $C_{max}$  med 70 % relativt til oral kontraception givet sammen med placebo. Der sås ingen statistisk signifikant virkning af tadalafil på levonorgestrel, hvilket antyder, at virkningen af ethinylestradiol skyldes hæmning af sulfoneringen af tadalafil i tarmen. Den kliniske relevans af denne observation er uvis.

#### Terbutalin

En tilsvarende øgning af AUC og  $C_{max}$ , som sås med ethinylestradiol, må forventes ved oral behandling med terbutalin, sandsynligvis på grund af hæmning af tarmsulfoneringen af tadalafil. Den kliniske relevans af denne observation er uvis.

### Alkohol

Alkoholkoncentrationer blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set ændringer i tadalafilkoncentrationen efter administration sammen med alkohol. Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke det gennemsnitlige blodtryksfald forårsaget af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol [vodka] til en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret ortostatisk svimmelhed og ortostatisk hypotension. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne

Baseret på PK-populationsanalyse svarer estimerne af tilsyneladende clearance (CL/F) og effekten af bosentan på CL/F hos pædiatriske patienter til dem hos voksne patienter med PAH. Ingen dosisjustering anses for nødvendig for tadalafil ved brug af bosentan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Data for anvendelse af tadalafil til gravide er begrænsede. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør brug af tadalafil under graviditet undgås.

### Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist, at tadalafil udskilles i mælk. Det kan ikke udelukkes, at der kan være en risiko for det ammede barn. Tadalafil bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Hos hunde er der set virkninger, som kan tyde på nedsat fertilitet. To efterfølgende kliniske studier tyder på, at denne virkning ikke er sandsynlig hos mennesker, selvom en nedsat koncentration af spermatoocytter blev set hos nogle mænd (se pkt. 5.1 og 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tadalafil påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafilarmene i de kliniske studier, bør patienterne være opmærksomme på, hvordan de reagerer på tadalafil, før de fører bil eller betjener maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger, som blev set hos  $\geq 10$  % af patienterne i behandlingsarmen med 40 mg tadalafil, var hovedpine, kvalme, rygsmerter, dyspepsi, rødmen, myalgi, nasopharyngitis og smerter i ekstremiteterne. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt milde eller moderate. Bivirkningsdata er begrænsede hos patienter over 75 år.

I det pivotale placebo-kontrollerede studie med tadalafil til behandling af PAH blev i alt 323 patienter behandlet med tadalafil i daglige doser fra 2,5 mg til 40 mg, og 82 patienter blev behandlet med placebo. Behandlingsvarigheden var 16 uger. Den samlede hyppighed for ophør med behandling på grund af bivirkninger var lav (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 personer, som fuldførte det pivotale

studie, indgik i et langtids-forlængelses-studie. Doserne, der indgik, var mellem 20 mg og 40 mg en gang dagligt.

### Bivirkninger i tabelform

I tabellen nedenfor er angivet de bivirkninger, der er rapporteret i det placebo-kontrollerede kliniske studie med PAH-patienter, der blev behandlet med tadalafil. I tabellen er også inkluderet nogle bivirkninger, som er set i kliniske studier og/eller post marketing med tadalafil til behandling af mænd med erektil dysfunktion. Disse bivirkninger er enten angivet med frekvensen 'ikke kendt', da frekvensen hos PAH-patienter ikke kan estimeres ud fra de forhåndenværende data, eller angivet med en frekvens baseret på data fra det pivotale kliniske placebo-kontrollerede studie med tadalafil.

Hyppighedsestimat: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

| Meget almindelig                                                                           | Almindelig                                         | Ikke almindelig                                                          | Sjælden | Ikke kendt <sup>1</sup>                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Immunsystemet</i>                                                                       |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Overfølsomhedsreaktioner <sup>5</sup>              |                                                                          |         | Angioødem                                                                                                                                             |
| <i>Nervesystemet</i>                                                                       |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| Hovedpine <sup>6</sup>                                                                     | Synkope<br>Migræne <sup>5</sup>                    | Kramper <sup>5</sup> ,<br>forbigående<br>hukommelsestab <sup>5</sup>     |         | Apopleksi <sup>2</sup> (inklusive<br>hjerneblødning),                                                                                                 |
| <i>Øjne</i>                                                                                |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Sløret syn                                         |                                                                          |         | Non-arteritis anterior<br>iskæmisk opticusneuropati<br>(NAION), vaskulær okklusion<br>i retina,<br>synsfeltsdefekt,<br>central serøs chorioretinopati |
| <i>Øre og labyrint</i>                                                                     |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            |                                                    | Tinnitus                                                                 |         | Pludseligt høretab                                                                                                                                    |
| <i>Hjerte</i>                                                                              |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Palpitationer <sup>2,5</sup>                       | Pludselig<br>hjertedød <sup>2,5</sup> ,<br>takykardi <sup>2,5</sup>      |         | Ustabil angina pectoris,<br>ventrikulær arytmi,<br>myokardieinfarkt <sup>2</sup>                                                                      |
| <i>Vaskulære sygdomme</i>                                                                  |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| Rødme                                                                                      | Hypotension                                        | Hypertension                                                             |         |                                                                                                                                                       |
| <i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>                                                     |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| Nasofaryngitis<br>(inklusive tilstopning<br>af næsen, tilstopning<br>af sinus og rhinitis) | Epistaxis                                          |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| <i>Mave-tarm-kanalen</i>                                                                   |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| Kvalme,<br>dyspepsi (inklusive<br>mavesmerter/ubehag <sup>3</sup> )                        | Opkastninger,<br>gastro-øsofageal<br>reflukssygdom |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| <i>Hud og subkutane væv</i>                                                                |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            | Udslæt                                             | Urticaria <sup>5</sup> ,<br>hyperhidrose<br>(svedsekretion) <sup>5</sup> |         | Stevens-Johnsons syndrom,<br>eksfoliativ dermatitis                                                                                                   |
| <i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>                                                   |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| Myalgi,<br>rygsmerter,<br>ekstremitets-<br>smerter (inklusive<br>ubehag i benene)          |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
| <i>Nyrer og urinveje</i>                                                                   |                                                    |                                                                          |         |                                                                                                                                                       |
|                                                                                            |                                                    | Hæmaturi                                                                 |         |                                                                                                                                                       |

| Meget almindelig                                               | Almindelig                                 | Ikke almindelig                                             | Sjælden | Ikke kendt <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|-------------------------|
| <i>Det reproduktive system og mammae</i>                       |                                            |                                                             |         |                         |
|                                                                | Øget uterin blødning <sup>4</sup>          | Priapisme <sup>5</sup><br>Blødning fra penis,<br>Hæmospermi |         | Forlænget erektion      |
| <i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i> |                                            |                                                             |         |                         |
|                                                                | Ansigtssødem,<br>brystsmerter <sup>2</sup> |                                                             |         |                         |

<sup>1</sup> Hændelser, der ikke blev rapporteret i de kliniske registreringsstudier, og som ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data. Bivirkningerne i tabellen er data fra postmarketing eller kliniske studier, hvor tadalafil blev brugt til behandling af erektil dysfunktion.

<sup>2</sup> De fleste patienter, som disse hændelser blev rapporteret hos, havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer.

<sup>3</sup> Aktuelle MedDRA-termer inkluderer abdominalt ubehag, abdominale smerter, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter og maveubehag.

<sup>4</sup> Kliniske ikke-MedDRA-termer inkluderer unormale/voldsomme tilstande relateret til menstruationsblødninger, såsom menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal hæmorigi.

<sup>5</sup> Bivirkningerne i tabellen er data fra postmarketing eller kliniske studier, hvor tadalafil blev brugt til behandling af erektil dysfunktion, og i tillæg hertil er frekvensestimatet baseret på kun 1 eller 2 patienters oplevelse af disse bivirkninger i det pivotale placebo-kontrollerede studie med tadalafil.

<sup>6</sup> Hovedpine var den hyppigst rapporterede bivirkning. Hovedpine kan forekomme i begyndelsen af behandlingen og aftager med tiden, selvom behandlingen fortsættes.

### Pædiatrisk population

I alt blev 51 pædiatriske patienter i alderen fra 2,5 til 17 år med PAH behandlet med tadalafil i kliniske studier (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). I alt blev 391 pædiatriske patienter med PAH, fra fødsel til < 18 år, behandlet med tadalafil i et post-markedsføringsobservationsstudie (H6D-JE-TD01). Efter administration af tadalafil svarede hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn og unge til dem, der ses for voksne. På grund af forskelle i studiedesign, stikprøvestørrelse, køn, aldersinterval og doser er sikkerhedsresultater fra disse studier beskrevet separat nedenfor.

#### Placebokontrolleret klinisk studie for pædiatriske patienter (H6D-MC-LVHV)

I et randomiseret, placebokontrolleret studie med 35 patienter i alderen 6,2 til 17,9 år (medianalder på 14,2 år) med PAH blev i alt 17 patienter behandlet en gang dagligt med tadalafil 20 mg (mellemvægtskohorte,  $\geq 25$  kg til < 40 kg) eller 40 mg (tungvægtskohorte,  $\geq 40$  kg), og 18 patienter blev behandlet med placebo i 24 uger. De mest almindelige bivirkninger, der opstod hos  $\geq 2$  patienter behandlet med tadalafil, var hovedpine (29,4 %), øvre luftvejsinfektion og influenza (17,6 % hver) og artralgi og epistaxis (11,8 % hver). Ingen dødsfald eller SAE'er blev rapporteret. Af de 35 pædiatriske patienter, der indgik i det kortsigtede behandlings placebokontrollerede studie, gik 32 ind i den 24 måneder lange, open-label forlængelse, og 26 patienter fuldførte opfølgningen. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssignaler.

#### Ukontrolleret farmakokinetisk undersøgelse hos pædiatriske patienter (H6D MC LVIG)

I et pædiatrisk studie med flere stigende doser fik 19 patienter med en medianalder på 10,9 år [interval 2,5-17 år] tadalafil en gang dagligt i en open-label behandlingsvarighed på 10 uger (periode 1) og i op til yderligere 24 måneder i en forlængelse (periode 2). SAE'er blev rapporteret hos 8 patienter (42,1 %). Disse var pulmonal hypertension (21,0 %), viral infektion (10,5 %) og hjertesvigt, gastritis, pyreksi, type 1-diabetes mellitus, feberkrampe, præsynkope, krampeanfald og ovariecyste (5,3 % hver). Ingen patient blev seponeret på grund af AE'er. TEAE'er blev rapporteret hos 18 patienter (94,7 %), og de hyppigste TEAE'er (forekom hos  $\geq 5$  patienter) var hovedpine, pyreksi, viral øvre luftvejsinfektion og opkastning. To dødsfald blev rapporteret.

#### Post-markedsføringsundersøgelse i pædiatriske patienter (H6D-JE-TD01)

Sikkerhedsdata blev indsamlet under et observationsstudie udført efter markedsføring i Japan, der omfattede 391 pædiatriske PAH-patienter (2 års maksimal observationsperiode). Gennemsnitsalderen for patienterne i undersøgelsen var  $5,7 \pm 5,3$  år, inklusiv 79 patienter i alderen < 1 år, 41 i alderen 1 til < 2 år, 122 i alderen 2 til 6 år, 110 i alderen 7 til 14 år og 39 i alderen 15 til 17 år. Bivirkninger blev rapporteret hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen af bivirkninger ( $\geq 5$  patienter) var pulmonal hypertension (3,6 %); hovedpine (2,8 %); hjertesvigt og nedsat trombocytal (2,0 % hver); epistaxis og øvre luftvejsinfektion (1,8 % hver); bronkitis, diarré og unormal leverfunktion (1,5 % hver); og

gastroenteritis, proteintabende gastroenteropati og øget aspartataminotransferase (1,3 % hver). Incidensen af SAE'er var 12,0 % ( $\geq 3$  patienter), inklusive pulmonal hypertension (3,6 %), hjertesvigt (1,5 %) og lungebetændelse (0,8 %). Seksten dødsfald (4,1 %) blev rapporteret; ingen var relateret til tadalafil.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika, lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE08.

#### Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv hæmmer af PDE5, som er det enzym, der er ansvarlig for nedbrydningen af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP). Pulmonal arteriel hypertension er forbundet med nedsat frigørelse af nitrogenoxid fra det vaskulære endotel, og en deraf følgende reduktion af cGMP-koncentrationen i den glatte muskulatur i pulmonale blodkar. PDE5 er den dominerende phosphodiesterase i pulmonale blodkar. Tadalafils hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP og resulterer i afslapning af de glatte muskelceller i blodkarrene i lungerne og dilatation af den pulmonale karseng.

#### Farmakodynamisk virkning

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Pulmonal arteriel hypertension hos voksne

Et randomiseret dobbeltblindt placebokontrolleret studie blev udført på 405 patienter med pulmonal arteriel hypertension. Tilladt tillægsbehandling inkluderede bosentan (stabil vedligeholdelsesdosis på op til 125 mg to gange dagligt) og kontinuerlig antikoagulationsbehandling, digoxin, diuretika og oxygen. I studiet fik mere end halvdelen (53,3 %) af patienterne samtidig bosentanbehandling.

Patienterne blev randomiseret til en af fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterne, der indgik, var mindst 12 år og havde en PAH-diagnose, som var enten idiopatisk, relateret til kollagensygdom, relateret til brug af anoreksika, relateret til human immundefekt virus (HIV) infektion, associeret med atrieseptumdefekt eller associeret med kirurgisk behandling af medfødt systemisk til pulmonal shunt af mindst et års varighed (for eksempel ventrikulær septumdefekt, ductus arteriosus persistens). Gennemsnitsalderen af alle patienterne var 54 år (interval 14 til 90 år) og hovedparten var af kaukasisk oprindelse (80,5 %) og kvinder (78,3 %). Ætiologien af pulmonal arteriel hypertension var overvejende idiopatisk PAH (61,0 %) og relateret til vaskulær bindevævssygdom (23,5 %). De fleste af patienterne var klassificeret til World Health Organization (WHO) funktionsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Den gennemsnitlige 6 minutters gangdistance (6MWD) var ved baseline 343,6 meter.

Det primære endepunkt var ændring i 6 minutters gangdistancen (6MWD) fra baseline ved uge 16. Kun tadalafil 40 mg opnåede det signifikansniveau, der var defineret i protokollen, med en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 26 meter ( $p = 0,0004$ ; 95 % CI: 9,5–44,0; Præsificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 33 meter, 95 % CI: 15,2–50,3). Gangdistanceforbedringen var tydelig efter 8 ugers behandling. Der sås signifikant bedring ( $p < 0,01$ ) i 6MWD i 12. uge hvor patienterne blev bedt om at udsætte indtagelsen af studiemedicinen for at afspejle det aktive indholdsstofs dalkoncentration (trough koncentration). Resultaterne var generelt ens i subgrupper efter alder, køn, PAH- ætiologi og baseline WHO funktionsklasse og 6MWD. Den placebokorrigerede gennemsnitlige stigning i 6MWD var 17 meter ( $p = 0,09$ ; 95 % CI: -7,1–43,0; præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnitlig 23 meter, 95 % CI: -2,4–47,8) hos de patienter, der fik tadalafil 40 mg i tillæg til deres samtidige medicin bosentan ( $n = 39$ ), og var 39 meter ( $p < 0,01$ , 95 % CI: 13,0–66,0; præspecificeret Hodges-Lehman metode) (gennemsnit 44 meter, 95 % CI: 19,7–69,0) hos de patienter, som kun fik tadalafil 40 mg ( $n = 37$ ).

Antallet af patienter med forbedring i WHO-funktionsklasse efter uge 16 var ens i gruppen, der fik tadalafil 40 mg, og placebogruppen (23 % *versus* 21 %). Hyppigheden af klinisk forværring i uge 16 var lavere hos patienter, der blev behandlet med tadalafil 40 mg (5 %; 4 af 79 patienter), end for placebogruppen (16 %; 13 ud af 82 patienter). Ændringer i Borg dyspnø-score var lille og ikke-signifikant for både placebo og tadalafil 40 mg.

Ydermere blev der i forhold til placebo fundet forbedringer med tadalafil 40 mg i SF-36-domænerne vedrørende fysisk funktion, fysisk rolle, legemssmerter, generel sundhed, vitalitet og social funktion. Der blev ikke set forbedringer i SF-36-domænerne emotionel rolle og mental velbefindende. Forbedringer i forhold til placebo blev set med tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) US og UK indeks score omfattende mobilitet, self-care, almindelige aktiviteter, smerte/ubehag, angst/depressionstegn og på den visuelle analogskala (VAS).

Kardiopulmonal hæmodynamik blev udført hos 93 patienter. Tadalafil 40 mg forøgede det kardielle output (0,6 l/min) og reducerede det pulmonale arterietryk (-4,3 mm Hg) og den pulmonale vaskulære modstand (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) sammenlignet med baseline ( $p < 0,05$ ). Derimod viste post hoc analyser, at ændringerne fra baseline for de kardiopulmonale hæmodynamiske parametre for 40 mg tadalafil behandlingsgruppen ikke var signifikant forskellig sammenlignet med placebogruppen.

### Langtidsbehandling

357 personer fra det placebokontrollerede studie indgik i et langtids-forlængelsesstudie. Af disse havde 311 patienter været behandlet med tadalafil i mindst 6 måneder og 293 i et år (gennemsnitlig behandlingstid 365 dage; interval 2 dage til 415 dage). Overlevelsesraten efter 1 år var 96,4 % for de patienter, der var data for. Desuden syntes 6 minutter gangdistancen og WHO funktionsklassen at være stabil hos de patienter, der blev behandlet med tadalafil i et år.

Administreret til raske forsøgspersoner viste tadalafil 20 mg ingen signifikant forskel i forhold til placebo på det liggende systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 1,6 og 0,8 mm Hg), på det stående systoliske og diastoliske blodtryk (gennemsnitligt maksimalt fald på henholdsvis 0,2 og 4,6 mm Hg) og ingen signifikant ændring i hjertefrekvens.

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

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

### Pædiatrisk population

#### Pulmonal arteriel hypertension hos børn

I alt blev 35 pædiatriske patienter med PAH i alderen 6 til  $< 18$  år behandlet i et 2-perioders *add-on* (i tillæg til patientens nuværende endotelinreceptorantagonist) studie (H6D-MC-LVHV) for at evaluere tadalafil's effekt, sikkerhed og PK. I den 6-måneders lange dobbeltblindede periode (periode 1) fik 17 patienter tadalafil, og 18 patienter fik placebo.

Tadalafil-dosen blev administreret baseret på patientens vægt ved screeningsbesøget. Størstedelen af patienterne (25 [71,4 %]) vejede  $\geq 40$  kg og fik 40 mg, mens resten (10 [28,6 %]) vejede  $\geq 25$  kg til  $< 40$  kg og fik 20 mg. Der var 16 patienter af hankøn og 19 patienter af hunkøn i dette studie; medianalderen for den samlede population var 14,2 år (varierede fra 6,2 til 17,9 år). Ingen patienter i alderen  $< 6$  år blev inkluderet i studiet. Pulmonal arteriel hypertension-ætiologier var overvejende IPAHA (74,3 %) og PAH forbundet med vedvarende eller tilbagevendende pulmonal hypertension efter behandling af en medfødt systemisk til pulmonal shunt (25,7 %). Størstedelen af patienterne var i WHO-funktionsklasse II (80 %).

Det primære formål med periode 1 var at evaluere effekten af tadalafil sammenlignet med placebo til at forbedre 6MWD fra baseline til uge 24, vurderet hos patienter  $\geq 6$  til  $< 18$  år, som var udviklingsmæssigt i stand til at udføre en 6MW-test. For den primære analyse (MMRM) var LS-gennemsnitsændringen (Standard Error: SE) ændret fra baseline til 24 uger i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter for tadalafil og 37 (SE: 20,8) meter for placebo.

Yderligere blev der hos pædiatriske patienter med PAH i alderen  $\geq 2$  til  $< 18$  år desuden brugt en eksponerings-respons-model (ER) til at forudsige 6MWD baseret på pædiatrisk eksponering efter 20 eller 40 mg daglige doser estimeret ved hjælp af en populations PK-model og en etableret voksen ER-model (H6D-MC-LVGY). Modellen viste lighed i respons mellem den modelforudsagte og den faktisk observerede 6MWD hos pædiatriske patienter i alderen 6 til  $< 18$  år fra undersøgelse H6D-MC-LVHV.

Der var ingen bekræftede tilfælde af klinisk forværring i nogen af behandlingsgrupperne i periode 1. Andelen af patienter med forbedring i WHO-funktionsklasse fra baseline til uge 24 var 40% i tadalafil-gruppen sammenlignet med 20 % i placebogruppen. Derudover blev en positiv tendens til potentiel effekt i tadalafil mod placebogruppen også observeret i målinger såsom NT-ProBNP (behandlingsforskel: -127,4; 95 % CI, -247,05 til -7,80), ekkokardiografiske parametre (TAPSE: behandlingsforskel 0,43; 95 % CI, 0,14 til 0,71; venstre ventrikel EI-systolisk: behandlingsforskel -0,40; 95 % CI, -0,87 til 0,07; venstre ventrikulær EI-diastolisk: behandlingsforskel -0,17; 95 % CI, -0,43 til 0,09; 2 patienter med rapporteret perikardiel effusion fra placebogruppen og ingen fra tadalafilgruppen) og CGI-I (forbedret i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

#### Langsigtede udvidelsesdata

I alt gik 32 patienter fra det placebokontrollerede studie (H6D-MC-LVHV) ind i den *open-label* 2-årige forlængelsesperiode (periode 2), hvor alle patienter fik tadalafil svarende til deres vægthistorerelaterede dosis. Det primære formål med periode 2 var at evaluere den langsigtede sikkerhed af tadalafil.

I alt gennemførte 26 patienter opfølgningen, hvor der ikke blev observeret nye sikkerhedssignaler. Klinisk forværring blev oplevet hos 5 patienter; 1 havde nyopstået synkope, 2 havde en stigning i endotelinreceptorantagonistdosen, 1 fik tilføjelse af ny PAH-specifik konkomitant behandling og 1 blev indlagt på grund af PAH-progression. WHO-funktionsklassen blev opretholdt eller forbedret hos størstedelen af patienterne i slutningen af periode 2.

#### Farmakodynamiske virkninger hos børn < 6 år

På grund af begrænset tilgængelighed af farmakodynamiske målinger og mangel på et passende og godkendt klinisk endepunkt hos børn under 6 år ekstrapoleres virkningen i denne population ved at matche eksponeringen til det effektive dosisområde for voksne.

Dosering og virkning af tadalafil er ikke blevet fastslået til børn under 2 år.

#### Duchennes muskeldystrofi

I et studie med tadalafil udført hos børn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) blev der ikke påvist nogen effekt. Det randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studie med 3 parallelle arme blev gennemført hos 331 drenge med DMD i alderen 7-14 år, som samtidig fik kortikosteroid. Studiet havde en 48-ugers dobbeltblind periode, hvor patienterne blev randomiseret til at få en daglig dosis tadalafil på 0,3 mg/kg eller 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på at forsinke nedgangen i mobilitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD), som var det primære endepunkt: Den gennemsnitlige ændring i 6MWD efter 48 uger, bestemt ved mindste kvadraters metode (LS), var 51,0 meter i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i tadalafilgruppen med 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 meter i tadalafilgruppen med 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Ydermere blev der ikke påvist nogen effekt for de sekundære endepunkter i dette studie. De samlede resultater vedrørende sikkerhed var generelt i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tadalafil og med bivirkninger, som kan forventes i en pædiatrisk DMD-population, som får kortikosteroider.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetiske undersøgelser har vist, at tadalafil-tabletter og oral suspension er bioækvivalente baseret på AUC(0- $\infty$ ) i fastende tilstand. Den orale suspensions  $t_{max}$  er ca. 1 time senere end tabletterne, men forskellen blev ikke anset for at være klinisk relevant. Selvom tabletterne kan tages med eller uden mad, skal den orale suspension tages på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

#### Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasma-koncentration ( $C_{max}$ ) opnås efter en median tid på 4 timer efter administration. Farmakokinetiske studier har vist, at tadalafil-tabletter og oral suspension er bioækvivalente baseret på AUC(0- $\infty$ ). Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil filmovertrukne tabletter påvirkes af fødeindtagelse, så tadalafil-tabletter kan tages med eller uden mad. Effekten af mad på hastigheden og omfanget af absorption af tadalafil oral suspension er ikke blevet undersøgt; derfor bør tadalafil suspension tages på tom mave mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid. Doseringstidspunktet (morgen versus aften efter administration af en enkelt dosis på 10 mg) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen. Til børn blev tadalafil doseret i kliniske studier og post-markedsføringsstudier uden hensyntagen til fødevarer og der var ingen sikkerhedsproblemer.

#### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 77 l ved steady state, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i vævet. Ved terapeutiske koncentrationer er 94 % af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke ved nedsat nyrefunktion.

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

### Biotransformation

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

### Elimination

Den gennemsnitlige clearance for tadalafil efter oral indgift er 3,4 l/time ved steady state, og den gennemsnitlige terminale halveringstid er 16 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størsteparten i fæces (ca. 61 % af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36 % af dosis).

### Linearitet/non-linearitet

I dosisområdet 2,5–20 mg tadalafil øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis hos raske forsøgspersoner. Mellem 20 mg og 40 mg sås en mindre end proportional stigning i eksponeringen.

Ved indtagelse af tadalafil 20 mg og 40 mg en gang dagligt opnås steady-state plasmakoncentration i løbet af 5 dage, og eksponeringen er ca. 1,5 gange så stor som efter en enkelt dosis.

### Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med PAH, der ikke samtidig fik bosentan, var den gennemsnitlige tadalafileksponering ved steady-state efter indtagelse af 40 mg 26 % højere sammenlignet med raske frivillige. Der var ingen klinisk signifikant forskel på  $C_{\max}$  sammenlignet med raske frivillige. Resultaterne indikerer en lavere tadalafilclearance hos patienter med pulmonal hypertension sammenlignet med raske frivillige.

### Særlige populationer

#### Eldre

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift af en dosis på 10 mg, hvilket resulterede i en 25 % højere eksponering (AUC) end hos raske forsøgspersoner mellem 19 og 45 år. Denne alderseffekt er ikke klinisk signifikant og berettiger ikke en justering af dosis.

#### Nedsat nyrefunktion

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

Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til eliminationen af tadalafil.

På grund af en øget tadalafileksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance ved dialyse anbefales tadalafil ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Eksponeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Hvis der ordineres tadalafil, bør der

foretages en omhyggelig benefit/risk vurdering af den ordinerende læge. Der er ingen tilgængelige data for indtagelse af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er ikke udført studier med patienter, der lider af svær levercirrose (Child-Pugh klasse C), og derfor anbefales tadalafil ikke til disse patienter.

#### Patienter med diabetes

Eksponeringen for tadalafil (AUC) efter en dosis på 10 mg hos patienter med diabetes var ca. 19 % lavere end AUC hos raske forsøgspersoner. Denne forskel berettiger ikke en justering af dosis.

#### Race

Farmakokinetiske studier har inkluderet personer og patienter fra forskellige etniske grupper, og der er ikke set nogen forskel i den typiske tadalafil-eksponering. Der kræves ingen dosisjustering.

#### Køn

Der er ikke set klinisk relevant forskel på eksponeringen af raske kvinder og mænd ved indtagelse af enkelte og flere tadalafil-doser. Der kræves således ingen dosisjustering.

#### Pædiatrisk population

Baseret på data fra 36 pædiatriske patienter med PAH i alderen 2 til < 18 år havde kropsvægt ikke nogen indflydelse på clearance af tadalafil; AUC-værdierne i alle pædiatriske vægtgrupper svarer til værdierne hos voksne patienter ved samme dosis. Kropsvægt viste sig at være en prædiktator for maksimal eksponering hos børn; på grund af denne vægtpåvirkning er dosis 20 mg dagligt til pædiatriske patienter  $\geq 2$  år der vejer < 40 kg, og  $C_{max}$  forventes at svare til pædiatriske patienter, der vejer  $\geq 40$  kg, der tager 40 mg dagligt.  $T_{max}$  for tabletten blev estimeret til ca. 4 timer og var uafhængig af kropsvægt. Tadalafils halveringstid blev estimeret til at variere fra 13,6 til 24,2 timer for et område på 10 til 80 kg kropsvægt og viste ingen klinisk relevante forskelle.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1.000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatalt og postnatalt udviklingsstudier hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit aktivt stof ved denne dosis ca. 18 gange større end den humane AUC ved en 20 mg dosis.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne:

Povindon (K-25)

Natriumlaurylsulfat

Poloxamer 188

Vandfri lactose

Mikrokrystallinsk cellulose (PH 101)

Croscarmellosenatrium

Vandfri kolloid silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat

Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVdC-Alu blisterkort i en pakning indeholdende 28 og 56 filmovertrukne tabletter.

PVC/PE/PVdC-Alu perforerede blisterpakninger med enkeltdoser i pakninger indeholdende 28 x 1 og 56 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 09 januar 2017

Dato for seneste fornyelse: 9. november 2021

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
      UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN  
      TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories under  
forretningsnavnet Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road, Dublin 13  
Irland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Viartis Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

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

Talmanco 20 mg filmovertrukne tabletter  
tadalafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg tadalafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

28 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukken tablet  
56 filmovertrukne tabletter  
56 x 1 filmovertrukken tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/16/1153/001  
EU/1/16/1153/002  
EU/1/16/1153/003  
EU/1/16/1153/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Talmanco 20 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP</b> |
|--------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>BLISTER</b> |
|----------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

Talmanco 20 mg filmovertrukne tabletter  
tadalafil

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Viartis Limited

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANDET</b> |
|-----------------|

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Talmanco 20 mg filmovertukne tabletter** tadalafil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Talmanco
3. Sådan skal du tage Talmanco
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Talmanco indeholder det aktive stof tadalafil.

Talmanco er til behandling af pulmonal arteriel hypertension hos voksne og børn i alderen 2 år og derover.

Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes phosphodiesterase type 5-hæmmere (PDE5-hæmmere). Det virker ved at hjælpe blodkarrene rundt om lungerne med at slappe af, således at blodtilstrømningen til lungerne forbedres. Dette resulterer i en forbedret evne til at udføre fysisk aktivitet.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Talmanco**

##### **Tag ikke Talmanco:**

- Hvis du er allergisk over for tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- Hvis du tager nogen form for nitrater såsom amylnitrit, som bruges til behandling af brystsmerter (angina pectoris). Tadalafil har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl det til din læge, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- Hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft synstab – en tilstand beskrevet som en 'blodprop i øjet' (non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati - NAION)
- Hvis du har haft et hjerteanfald inden for de sidste 3 måneder
- Hvis du har lavt blodtryk
- Hvis du tager riociguat. Dette lægemiddel bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i lungerne) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne som følge af blodpropper). PDE5-hæmmere, såsom Talmanco, har vist sig at øge den blodtryksænkende virkning af dette lægemiddel. Tal med din læge, hvis du tager riociguat eller er usikker.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du har:

- andre hjerteproblemer end din pulmonale hypertension
- problemer med dit blodtryk
- en arvelig øjensygdom
- unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi)
- knoglemarvskræft (myelomatose)
- blodkræft (leukæmi)
- nogen form for deformitet af penis eller uønskede eller vedvarende erektioner, som varer i mere end 4 timer
- alvorlige problemer med din lever
- alvorlige problemer med dine nyrer

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, eller dit syn er forvrænget, dæmpet, mens du tager Talmanco, skal du stoppe med at tage Talmanco og straks kontakte din læge.

Nedsat hørelse eller pludseligt høretab er observeret hos nogle patienter der har taget tadalafil. Hvis du oplever en pludselig nedsættelse eller tab af hørelsen, skal du straks kontakte din læge, også selvom det er ukendt om hændelsen er direkte relateret til tadalafil.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke bruges til behandling af pulmonal arteriel hypertension hos børn under 2 år, da det ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Talmanco**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Tag IKKE disse tabletter, hvis du allerede tager nitrater.

Visse typer af lægemidler kan blive påvirket af Talmanco, eller de kan påvirke, hvor godt Talmanco virker. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du allerede tager:

- bosentan (en anden behandling for pulmonal arteriel hypertension)
- nitrater (for brystsmerte)
- alfa-blokkere til behandling af højt blodtryk eller prostataproblemer
- riociguat
- rifampicin (til behandling af bakterieinfektioner)
- ketoconazol-tabletter (til behandling af svampeinfektioner)
- ritonavir (HIV-behandling)
- tabletter for problemer med potensen (PDE5-hæmmere)

### **Brug af Talmanco sammen med alkohol**

Dit blodtryk kan sænkes midlertidigt, hvis du drikker alkohol. Hvis du har taget eller har planer om at tage Talmanco, skal du undgå overdreven alkoholindtagelse (over 5 genstande alkohol). Dette kan øge risikoen for svimmelhed, når du rejser dig op.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage dette lægemiddel, når du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt, og du har diskuteret det med lægen.

Du må ikke amme, mens du tager disse tabletter, fordi det er uvist, om lægemidlet udskilles i mælken hos mennesker.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel, mens du er gravid eller ammer.

Når hunde blev behandlet, så man en nedsat udvikling af sædceller i testiklerne. Der er også set nedsættelse i antallet af sædceller hos nogle mænd. Det er dog usandsynligt, at disse virkninger vil medføre manglende frugtbarhed.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed er rapporteret. Vær opmærksom på hvordan du reagerer på lægemidlet, før du begynder at køre bil eller betjene maskiner.

### **Talmanco indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Talmanco**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Talmanco findes som en 20 mg tablet. Synk tabletten/tabletterne hele med et glas vand. Tabletten/tabletterne kan tages med eller uden mad.

### Pulmonal arteriel hypertension hos voksne

**Den normale dosis** er 2 tabletter på 20 mg en gang om dagen. Du skal tage begge tabletter på samme tidspunkt, 1 ad gangen. Hvis du har let eller moderat nedsat lever- eller nyrefunktion, kan din læge råde dig til kun at tage 1 tablet på 20 mg om dagen.

### Pulmonal arteriel hypertension hos børn (2 år og ældre) som vejer mindst 40 kg

Den anbefalede dosis er to tabletter på 20 mg en gang om dagen. Begge tabletter skal tages på samme tid, den ene efterfulgt af den anden. Hvis du har let eller moderat nedsat lever- eller nyrefunktion, kan din læge råde dig til kun at tage én tablet på 20 mg en gang om dagen.

### Pulmonal arteriel hypertension hos børn (2 år og ældre) som vejer mindre end 40 kg

Den anbefalede dosis er én tablet på 20 mg en gang om dagen. Hvis du har let eller moderat nedsat lever- eller nyrefunktion, kan din læge råde dig til at tage 10 mg en gang om dagen.

Andre former af dette lægemiddel kan være mere egnet til børn; spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har taget for meget Talmanco**

Hvis du eller andre har taget flere tabletter, end du eller de skulle, skal du kontakte din læge eller tage på skadestuen med det samme. Tag lægemidlet eller pakken med. Det kan være, at du får nogle af de bivirkninger, som er nævnt i afsnit 4.

### **Hvis du har glemt at tage Talmanco**

Tag din dosis, så snart du kommer i tanke om det, hvis det er indenfor 8 timer efter, du skulle have taget din dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Talmanco**

Du må ikke holde op med at tage lægemidlet, medmindre din læge har rådet dig til det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er som regel lette til moderate.

**Hvis du får nogen af disse bivirkninger, skal du stoppe med at tage dette lægemiddel og straks søge læge:**

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Allergiske reaktioner herunder hududslæt
- Brystmerter – brug ikke nitrater, men søg straks lægehjælp

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Priapisme, en forlænget og muligvis smertefuld rejsning efter indtagelse af dette lægemiddel. Hvis du får sådan en rejsning, som vedvarer i mere end 4 timer, skal du straks søge lægehjælp.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Pludseligt opstået synstab

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Forvrænget, dæmpet, sløret centralt syn eller pludselig nedsættelse af synet.

**Andre bivirkninger er blevet indberettet:**

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine.
- Rødmen, tilstoppet næse og tilstoppede bihuler (stoppet næse).
- Kvalme, fordøjelsesproblemer (herunder mavesmerter eller ubehag).
- Muskelsmerter, rygsmerter og smerter i ekstremiteterne (herunder ubehag i lemmer).

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Uklart syn.
- Lavt blodtryk.
- Næseblod.
- Opkast.
- Øget eller unormal blødning fra livmoderen.
- Hævelser i ansigtet.
- Sure opstød.
- Migræne.
- Uregelmæssige hjerteslag (puls).
- Besvimelse.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Kramper.
- Forbigående hukommelsestab.
- Nældefeber.
- Overdreven tendens til at svede.
- Blødning fra penis.
- Blod i sæd og/eller urin.
- Højt blodtryk.
- Høj puls.
- Pludselig hjertedød.
- Ringen for ørerne (tinnitus).

**PDE5-hæmmere** bruges også ved behandling af potensproblemer (erektil dysfunktion) hos mænd. Visse bivirkninger er indberettet sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Delvis, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne og alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelse i ansigtet eller svælget. Pludselig hørenedsættelse eller høretab er også indberettet.

Nogle bivirkninger er set hos mænd, som tog tadalafil for behandling af erektil dysfunktion. Disse bivirkninger er ikke set i kliniske studier for pulmonal arteriel hypertension, og hyppigheden er derfor ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hævelse af øjenlåg, øjensmerter, røde øjne, hjertetilfælde og slagtilfælde.

Nogle yderligere sjældne bivirkninger er set hos mænd, der tager tadalafil, som ikke er set i kliniske studier. Disse omfatter:

- forvrænget, dæmpet, sløret centralt syn eller pludselig nedsættelse af synet (hyppighed ikke kendt).

De fleste, men ikke alle, af de mænd, som fik høj puls, uregelmæssige hjerteslag, hjerteanfald, slagtilfælde og pludselig hjertedød havde eksisterende hjerteproblemer, før de tog tadalafil. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt disse bivirkninger var direkte relateret til tadalafil.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Talmanco indeholder:

- Aktivt stof: tadalafil. Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: povidon, natriumlaurylsulfat, poloxamer 188, vandfri lactose (se afsnit 2 'Talmanco indeholder lactose og natrium'), mikrokrySTALLinsk cellulose (PH 101), croscarmellosenatrium, vandfri kolloid silica og magnesiumstearat. Filmovertrukket indeholder lactosemonohydrat (se afsnit 2 'Talmanco indeholder lactose og natrium'), hypromellose (E464), titandioxid (E171) og triacetin.

### Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en hvid, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet med afskåret kant mærket 'M' på den ene side af tabletten og 'TA20' på den anden side.

Dette lægemiddel fås i blisterpakninger indeholdende 28 eller 56 tabletter og i perforerede enkeltdosisblisterpakninger indeholdende 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

**Fremstiller**

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road, Dublin 13  
Irland

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Viartis Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Viartis  
Tél/Tel: +32 (0) 2 658 61 00

**Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viartis  
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viartis CZ.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Viartis Healthcare Kft.  
Tel.: +36 1 465 2100

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: +356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viartis OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 900 102 712

**France**

Substipharma  
Tél: +33 1 43181300

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.  
Tel: +386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.