

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talmanco 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 237,9 mg Lactose (234,5 mg als Lactose und 3,4 mg als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eine weiße, runde, bikonexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, (ungefähr 10,7 mm Durchmesser) mit der Prägung „M“ auf einer Seite der Tablette und „TA20“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Talmanco ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.

Kinder und Jugendliche

Talmanco ist angezeigt zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung der PAH verfügt.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg (zwei x 20 mg Filmtabletten) einmal täglich .

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen täglichen Einmaldosen basieren bei pädiatrischen Patienten auf der Alters- und Gewichtsklasse und sind untenstehend zu entnehmen.

Alter und/oder Gewicht pädiatrischer Patienten	Empfohlene tägliche Dosis und Dosierungsschema
Alter \geq 2 Jahre Körpergewicht \geq 40 kg Körpergewicht $<$ 40 kg	40 mg (zwei 20 mg Tabletten) einmal täglich 20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen (SUE), 2 mg/ml Tadalafil*) einmal täglich

* Die Suspension zum Einnehmen steht für die Verabreichung an pädiatrische Patienten zur Verfügung, die 20 mg einnehmen müssen, oder nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.

Für Patienten im Alter $<$ 2 Jahren sind keine PK- oder Wirksamkeitsdaten von klinischen Studien verfügbar. Die am besten geeignete Dosis von Tadalafil bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und $<$ 2 Jahren wurde nicht ermittelt. Daher wird Tadalafil in dieser Altersuntergruppe nicht empfohlen.

Verspätete Einnahme, vergessene Einnahme oder Erbrechen

Kommt es zu einer Verzögerung bei der Verabreichung von Tadalafil, jedoch noch am selben Tag, sollte die Dosis eingenommen werden, ohne dass Änderungen des nachfolgenden Dosierungsplans erfolgen. Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, wenn eine Dosis vergessen wurde.

Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, falls Erbrechen auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Die Dosis kann unter Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einmal täglich 40 mg erhöht werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse A und B), kann eine Startdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Für Patienten aller Altersklassen gilt, wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Population (Alter < 2 Jahren)

Die Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil bei Kindern im Alter von < 2 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Talmanco ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können unabhängig von Mahlzeiten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Schwere Hypotonie (< 90/50 mm Hg).

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoff-monoxid / cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) Hemmern, inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die folgenden Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren nicht in den klinischen Studien zu PAH eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- Patienten mit konstriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Da es keine klinischen Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei diesen Patienten gibt, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease – PVOD) signifikant verschlechtern. Da bisher keine klinischen Daten zur Tadalafil-Einnahme von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung vorliegen, wird für diese Patienten die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. Sollten

während der Behandlung mit Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems auftreten, sollte die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht gezogen werden.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch eine solche gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten; hierzu zählen beispielsweise Patienten mit einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Auswurftrakts, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.

Bei Patienten, die Alpha₁-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE5-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfelds die Einnahme von Tadalafil stoppen und einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten angeborenen degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese verbunden mit einer Bindegewebserkrankung), sollten Patienten angewiesen werden, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und deshalb wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Bei Männern die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, wurde Priapismus berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden andauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penissgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren

Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie Tadalafil nicht mit diesen Arzneimitteln kombinieren sollen.

Prostacyclin und Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Tadalafil und Prostacyclin oder seinen Analoga wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Daher ist im Fall der Kombinationsgabe Vorsicht geboten.

Bosentan

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Talmanco Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Cytochrom-P450-Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)

Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (10 mg) auf das Doppelte und C_{max} um 15% im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil.

Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22%.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2x täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} .

Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32% und verminderte C_{max} um 30%.

Cytochrom-P450-Induktoren

Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan)

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein mittelstarker Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte nach mehreren kombinierten Verabreichungen die systemische Exposition von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um

42% und C_{\max} um 27%. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und C_{\max}) von Bosentan oder seiner Metabolite nicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Antibiotische Arzneimittel gegen Mycobakterien (z. B. Rifampicin)

Rifampicin (600 mg täglich), ein CYP3A4-Induktor reduzierte die AUC von Tadalafil um 88% und C_{\max} um 46%, verglichen mit den AUC- und C_{\max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg).

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Diese Wechselwirkung dauerte mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanalblocker)

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil (10 und 20 mg) besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden entweder in Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie untersucht. Bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, wurde eine stärkere Blutdrucksenkung beobachtet, verglichen mit Studienteilnehmern mit gut eingestelltem Blutdruck; bei diesen war die Blutdrucksenkung minimal und ähnlich der von gesunden Probanden. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Doxazosin - siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

CYP1A2 Substrate (z. B. Theophyllin)

Bei der Einnahme von 10 mg Tadalafil zusammen mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) zeigte sich keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute [bpm]).

CYP2C9 Substrate (z. B. R-Warfarin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

P-Glykoprotein Substrate (z. B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Orale Kontrazeptiva

Tadalafil (40 mg einmal täglich) erhöhte die Ethinylestradiol Exposition (AUC) im *Steady-state* um 26 % und C_{max} um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo eingenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss von Tadalafil auf Levonorgestrel, dies lässt vermuten, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Terbutalin

Ein ähnlicher Anstieg der AUC und C_{max} , wie er bei Ethinylestradiol gesehen wurde, kann bei der oralen Gabe von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Alkohol

Alkohol-Konzentrationen wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40 %iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-Populationsanalysen sind die Schätzungen der scheinbaren Clearance (CL/F) und der Wirkung von Bosentan auf CL/F bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen bei erwachsenen Patienten mit PAH. Eine Dosisanpassung von Tadalafil zusammen mit Bosentan wird nicht für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise auf die Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft verzichtet werden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei sich daran anschließende klinische Studien zeigen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tadalafil hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf Tadalafil reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, aufgetreten bei $\geq 10\%$ der Patienten im Tadalafil-40 mg-Behandlungsarm, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit Tadalafil in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich behandelt; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die ausschlaggebende Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folgestudie zur Langzeitbeobachtung über. Die verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet alle Nebenwirkungen auf, die während der Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die Tadalafil einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige Nebenwirkungen enthalten, die aus klinischen Studien und/oder seit Markteinführung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurden. Diese Ereignisse wurden entweder in ihrer Häufigkeit als "Nicht bekannt" eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann oder wurden in ihrer Häufigkeit auf Grundlage der klinischen Studiendaten der pivotalen Placebo-kontrollierten Studie von Tadalafil eingestuft.

Häufigkeitsangaben geschätzte: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
	Überempfindlichkeitsreaktionen ⁵			Angioödem
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen ⁶	Ohnmacht, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung) ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Verschwommenes Sehen			Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss, Gesichtsfeldausfall, zentrale seröse Chorioretinopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus		Plötzliche Taubheit
<i>Herzerkrankungen</i>				
	Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt ²
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/Beschwerden ³)	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
	Hautausschlag (Rash)	Urtikaria ⁵ , Hyperhidrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen</i>				
Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Hämaturie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
	Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermie		Länger andauernde Erektionen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

¹ Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien.

² Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

³ Die derzeitigen MedDRA Bezeichnungen schließen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.

⁴ Klinische nicht-MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung, wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

⁵ Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien und zusätzlich wurde die Häufigkeit abgeschätzt auf der Grundlage von nur 1 oder 2 Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis während der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil aufgetreten ist.

⁶ Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 2,5 bis 17 Jahren wurden in klinischen Studien (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) mit Tadalafil behandelt. Insgesamt 391 pädiatrische Patienten mit PAH vom Neugeborenen bis < 18 Jahre wurden in einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung (H6D-JE-TD01) mit Tadalafil behandelt. Nach der Verabreichung von Tadalafil waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, in der Stichprobengröße, im Geschlecht, im Altersbereich und in den Dosierungen werden die Sicherheitsergebnisse dieser Studien im Folgenden gesondert aufgeführt.

Placebokontrollierte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVHV)

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 35 Patienten mit PAH im Alter von 6,2 bis 17,9 Jahren (medianes Alter 14,2 Jahre) wurden insgesamt 17 Patienten einmal täglich mit Tadalafil 20 mg behandelt (Kohorte mittleres Gewicht, ≥ 25 kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht, ≥ 40 kg), und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 mit Tadalafil behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege und Influenza (jeweils 17,6 %) sowie Arthralgie und Epistaxis (jeweils 11,8 %). Es wurden keine Todesfälle oder SUEs gemeldet. Von den 35 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie behandelt wurden, traten 32 Patienten in die 24-monatige, offene Langzeit-Verlängerung ein und 26 Patienten schlossen die Nachbeobachtung ab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Unkontrollierte pharmakokinetische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVIG)

In einer pädiatrischen Studie mit mehreren ansteigenden Dosen erhielten 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 10,9 Jahren [Bereich 2,5 bis 17 Jahre] einmal täglich Tadalafil für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen (Phase 1) im offenen Studiendesign und für bis zu weitere 24 Monate eine Verlängerung (Phase 2). SUEs wurden bei 8 Patienten (42,1 %) berichtet. Diese waren pulmonale Hypertonie (21,0 %), Virusinfektionen (10,5 %) und Herzinsuffizienz, Gastritis, Fieber, Typ-1-Diabetes mellitus, Fieberkrampf, Präsynkope, Krampfanfall und Ovarialzyste (jeweils 5,3 %). Kein Patient wurde aufgrund von UE ausgeschlossen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden bei 18 Patienten (94,7 %) berichtet. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen (bei ≥ 5 Patienten) waren Kopfschmerzen, Fieber, virale Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen. Zwei Todesfälle wurden gemeldet.

Post-Marketing-Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-JE-TD01)

Sicherheitsdaten wurden während einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung in Japan mit 391 pädiatrischen PAH-Patienten (maximale Beobachtungsdauer 2 Jahre) erhoben. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie betrug $5,7 \pm 5,3$ Jahre, darunter 79 Patienten im Alter von < 1 Jahr, 41 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 122 im Alter von 2 bis 6 Jahren, 110 im Alter von 7 bis 14 Jahren und 39 im Alter von 15 bis 17 Jahren. UE wurden bei 123 Patienten (31,5%) berichtet. Die Inzidenzen von UE (≥ 5 Patienten) waren pulmonale Hypertonie (3,6 %); Kopfschmerzen (2,8 %); Herzinsuffizienz und verminderte Thrombozytenzahl (jeweils 2,0 %); Epistaxis und Infektion der oberen Atemwege (jeweils 1,8 %); Bronchitis, Durchfall und Leberfunktionsstörungen (jeweils 1,5 %); und Gastroenteritis, Proteinverlust-Gastroenteropathie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (jeweils 1,3 %). Die Inzidenz von SUEs betrug 12,0 % (≥ 3 Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8 %). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten mit erektiler Dysfunktion gegeben. Die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der PDE5, ein Enzym, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist. Die pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und daraus resultierend mit einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation der Lungengefäßbahnen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt.

Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte Studie an 405 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z. B. Bosentan (stabile Erhaltungsdosis von bis zu 125 mg zweimal täglich), eine dauerhafte Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff erlaubt. Mehr als die Hälfte (53,3%) der Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Die Patienten wurden auf eine der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) randomisiert. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter idiopathischer oder assoziierter PAH aufgrund einer Kollagenose, aufgrund einer Anwendung von Anorektika, aufgrund einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), in Verbindung mit einem Vorhofseptumdefekt oder in Verbindung mit einer operativen Behebung eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus (offener Ductus botalli)), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Bereich 14 bis 90 Jahre), die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (80,5%) und weiblich (78,3%). Die Ätiologien der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) waren vorwiegend idiopathische PAH (61,0%) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5%). Die Mehrzahl der Patienten war eingestuft in die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse III (65,2%) und II (32,1%). Bei der Basiserhebung betrug die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) von der Basiserhebung bis zur Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Wert für Signifikanz mit einem Placebo korrigierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$, 95% CI: 9,5; 44,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 33 Meter, 95% CI: 15,2; 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke war ab Behandlungswoche 8 sichtbar. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6MWD wurde in Woche 12 gezeigt, in der die Patienten die Einnahme der Studienmedikation verzögern sollten, um ein Tief der Wirkstoffkonzentration wider zu spiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse und 6MWD bei Basiserhebung waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ($n = 39$) erhalten hatten, betrug der Placebo korrigierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 23 Meter, 95% CI: -2,4; 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhalten hatten ($n = 37$) betrug der mediane Anstieg 39 Meter ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0; 66,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (im Mittel 44 Meter, 95% CI: 19,7; 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der 'Tadalafil 40 mg'- und Placebogruppe ähnlich (23% vs. 21%). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei Tadalafil 40 mg behandelten Patienten (5%; 4 von 79 Patienten) seltener auf als bei Placebo (16%; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Indexes waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 beobachtet. Keine Verbesserungen wurden in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des SF-36 beobachtet. Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg bei den EuroQol (ED-5D) US und UK Indexwerten bzgl. Mobilität,

Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit-Komponenten und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpleistung (0,6 l/min) und reduzierte die pulmonalen Arteriendrucke (-4,3 mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*s/cm⁵) im Vergleich zur Basiserhebung ($p < 0,05$). Allerdings zeigen *post hoc* Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Behandlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterscheiden.

Langzeit-Behandlung

357 Patienten der Placebo kontrollierten Studie wurden in eine Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen. Von diesen wurden 311 Patienten mindestens für 6 Monate mit Tadalafil behandelt, 293 Patienten für 1 Jahr (mediane Exposition 365 Tage; Bereich 2 Tage bis 415 Tage). Bei den Patienten, für die Daten verfügbar sind, liegt die 1-Jahres Überlebensrate bei 96,4%. Bei denjenigen Patienten, die 1 Jahr mit Tadalafil behandelt wurden, erschienen die 6-Minutengestrecke und die WHO-Funktionsklasse unverändert.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau / grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten ($< 0,1\%$).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern

Insgesamt wurden 35 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer 2-Phasen-Zusatzstudie (H6D-MC-LVHV) behandelt (zusätzlich zum aktuellen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten des Patienten), um die Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Tadalafil zu bewerten. In der 6-monatigen doppelblinden Phase (Phase 1) erhielten 17 Patienten Tadalafil und 18 Patienten Placebo.

Die Tadalafil-Dosis wurde basierend auf dem Gewicht des Patienten beim Screening-Besuch verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (25 [71,4 %]) wog ≥ 40 kg und erhielt 40 mg, die übrigen (10 [28,6 %]) wogen ≥ 25 kg bis < 40 kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Gesamtpopulation betrug 14,2 Jahre (zwischen 6,2 und 17,9 Jahren). Es wurde kein Patient im Alter von < 6 Jahren in die Studie aufgenommen. Ätiologien der pulmonal-arteriellen Hypertonie waren überwiegend IPAHA (74,3 %) und PAH im Zusammenhang mit persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach

Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (25,7 %). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur WHO-Funktionsklasse II (80 %).

Das primäre Ziel von Phase 1 war die Bewertung der Wirksamkeit von Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die entwicklungsgemäß in der Lage waren, einen 6-Minuten-Gehtest durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measures) betrug die Veränderung des Kleinste-Quadrat-Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6-Minuten-Gehtest 60 (SE: 20,4) Meter bei Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ein „exposure-response“ (ER) Modell verwendet, um die 6-Minuten-Gehstrecke vorherzusagen, basierend auf der Exposition pädiatrischer Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 oder 40 mg, einer Schätzung anhand eines Populations-PK-Modells und eines etablierten ER-Modells für Erwachsene (H6D-MC-LVGY). Das Modell zeigte bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren aus der Studie H6D-MC-LVHV eine Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen der vom Modell vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten 6-Minuten-Gehstrecke.

Es gab in keiner der Behandlungsgruppen bestätigte Fälle einer klinischen Verschlechterung in Phase 1. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 40 % in der Tadalafil-Gruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein positiver Trend der potenziellen Wirksamkeit in der Tadalafil- versus Placebo-Gruppe auch bei Messungen beobachtet wie NT-Pro-BNP (Behandlungsunterschied: -127,4; 95%-KI, -247,05 bis -7,80), echokardiographische Parameter (TAPSE: Behandlungsunterschied 0,43; 95%-KI, 0,14 bis 0,71; linksventrikuläre EI-systolisch: Behandlungsunterschied -0,40; 95%-KI, -0,87 bis 0,07; linksventrikuläre EI-diastolisch: Behandlungsunterschied -0,17; 95%-KI, -0,43 bis 0,09; 2 Patienten mit berichtetem Perikarderguss aus der Placebo-Gruppe und keiner aus der Tadalafil-Gruppe) und CGI-I (Verbesserung bei Tadalafil 64,3 %; Placebo 46,7 %).

Langzeitdaten aus Verlängerungsstudie

Insgesamt 32 Patienten aus der placebokontrollierten Studie (H6D-MC-LVHV) traten in die unverblindete 2-jährige Verlängerungsphase (Phase 2) ein, wobei alle Patienten die Tadalafil-Dosis erhielten, die sich anhand der zugehörigen Gewichtskohorte richtete. Das primäre Ziel von Phase 2 war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Tadalafil.

Insgesamt schlossen 26 Patienten die Nachbeobachtung ab, während dieser Zeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung; 1 hatte neu aufgetretene Synkopen, 2 hatten eine Erhöhung der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten-Dosis, 1 hatte zusätzlich eine neue PAH-spezifische Begleittherapie und 1 wurde wegen PAH-Progression ins Krankenhaus eingeliefert. Die WHO-Funktionsklasse wurde bei der Mehrzahl der Patienten am Ende von Phase 2 beibehalten oder verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen bei Kindern < 6 Jahren

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit pharmakodynamischer Maßnahmen und des Fehlens eines geeigneten und zugelassenen klinischen Endpunkts bei Kindern unter 6 Jahren wird die Wirksamkeit in dieser Population basierend auf einer Expositionsanpassung an den wirksamen Dosisbereich für Erwachsene extrapoliert.

Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil wurden für Kinder unter 2 Jahren nicht ermittelt.

Duchenne Muskeldystrophie

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige

doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, *6 minute walk distance*): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS, *least squares*) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (AEs, *adverse events*), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Tadalafil Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) im nüchternen Zustand bioäquivalent sind. Die t_{\max} der Suspension zum Einnehmen liegt etwa 1 Stunde später als die der Tabletten, der Unterschied wurde jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Während die Tabletten unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden können, sollte die Suspension zum Einnehmen auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) wird meist 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Tadalafil Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) bioäquivalent sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption der Filmtabletten werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher können Tadalafil-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Auswirkung von Mahlzeiten auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der Tadalafil-Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht. Daher sollte die Tadalafil-Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (Einzelgabe von 10 mg morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption. Bei Kindern wurde Tadalafil in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien unabhängig von Mahlzeiten verabreicht.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 77 l im *Steady-state*; dies deutet darauf hin, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94%. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

Weniger als 0,0005% der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist, bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 3,4 l/h im *Steady-state* und die mittlere terminale Halbwertszeit 16 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in

Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61% der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36% der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden steigt die Tadalafil Exposition (AUC) über einen Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg proportional mit der Dosis an. Zwischen 20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional.

Während einer einmal täglichen Tadalafil 20 mg bzw. 40 mg Dosierung wurden die *steady-state* Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

Pharmakokinetik in der PAH-Population

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine Bosentan Begleittherapie erhalten hatten, war nach einer 40 mg Dosis die durchschnittliche Tadalafil Exposition im *Steady-state* 26% höher im Vergleich zu der von gesunden Probanden. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Tadalafil Clearance aufweisen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von 10 mg Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Studienteilnehmern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Probanden gemessenen Wert um 41% erhöht.

Eine Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition (AUC) nach einer 10 mg Dosis Tadalafil ist bei Studienteilnehmern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird Tadalafil für diese Patienten nicht empfohlen.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19% niedriger, als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Exposition erfordert keine Dosisanpassung.

Ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil Expositionen gesehen. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf Daten von 36 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 2 bis < 18 Jahren hatte das Körpergewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Tadalafil; die AUC-Werte in allen pädiatrischen Gewichtsgruppen sind ähnlich denen bei erwachsenen Patienten bei gleicher Dosis. Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht ein Prädiktor für die Spitzenexposition bei Kindern ist; Aufgrund dieses Gewichtseffekts beträgt die Dosis 20 mg täglich für pädiatrische Patienten ≥ 2 Jahre und mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende C_{\max} ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, die 40 mg täglich einnehmen. Die T_{\max} der Tablette wurde auf ungefähr 4 Stunden geschätzt und war unabhängig vom Körpergewicht. Die Halbwertszeit von Tadalafil wurde für einen Bereich des Körpergewichts von 10 bis 80 kg auf 13,6 bis 24,2 Stunden geschätzt und zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potentialklassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1.000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 6 bis 12 Monate lang Tadalafil in einer Dosis von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren als Menschen nach einer 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon (K-25)

Natriumdodecylsulfat

Poloxamer 188

Lactose

Mikrokristalline Cellulose (PH 101)

Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 und 56 Filmtabletten.

Perforierte PVC/PE/PVdC-Alu-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 28x1 und 56x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09 Januar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09 November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller (s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Talmanco 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
28x1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56x1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Talmanco 20 mg

17. INDIVIDUELLES REKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Talmanco 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Limited

3. VERFALLDATUM

verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Talmanco 20 mg Filmtabletten Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Talmanco und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Talmanco beachten?
3. Wie ist Talmanco einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Talmanco aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Talmanco und wofür wird es angewendet?

Talmanco enthält den Wirkstoff Tadalafil.

Talmanco wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge oder auch Lungenhochdruck genannt) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren eingesetzt.

Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Hemmstoffe" (PDE5-Inhibitor) genannt werden, diese helfen dabei, dass sich Ihre Blutgefäße im Lungenbereich weiten und sich dadurch der Blutfluss in Ihre Lungen verbessert. Dies führt zu einem verbesserten Leistungsvermögen bei der Ausübung körperlicher Aktivitäten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Talmanco beachten?

Talmanco darf nicht eingenommen werden, wenn Sie:

- allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Nitrate jeglicher Form wie z. B. Amylnitrit einnehmen, die zur Behandlung von Brustschmerzen (Herzschmerzen) eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass Tadalafil die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- jemals einen Sehverlust – eine Erkrankung, die manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" (nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie – NAION) bezeichnet wird, hatten.
- in den vergangenen 3 Monaten einen Herzinfarkt hatten.
- einen niedrigen Blutdruck haben.
- Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Talmanco, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses

Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie:

- irgendwelche Herzprobleme außer Ihrer pulmonalen Hypertonie (Lungenhochdruck) haben
- Probleme mit Ihrem Blutdruck haben
- irgendeine angeborene Augenerkrankung haben
- eine Veränderung der roten Blutzellen (Sichelzellanämie) haben
- Knochenmarkkrebs (Multiples Myelom) haben
- Krebs der Blutzellen (Leukämie) haben
- irgendeine Verformung Ihres Penis haben oder unerwünschte oder mehr als 4 Stunden lang anhaltende Erektionen haben
- eine schwere Lebererkrankung haben
- eine schwerwiegende Nierenerkrankung haben

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie Talmanco einnehmen, brechen Sie die Einnahme von Talmanco ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, kontaktieren Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort einen Arzt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde .

Einnahme von Talmanco zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie diese Tabletten NICHT ein, wenn Sie schon Nitrate einnehmen.

Einige Arzneimittel können von Talmanco beeinflusst werden oder diese beeinflussen, wie gut Talmanco wirken wird. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bereits eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Bosentan (anderes Arzneimittel zur Behandlung des Lungenhochdrucks)
- Nitrate (gegen Brustenge/Herzschmerzen)
- Alpha-Blocker zur Behandlung eines hohen Blutdrucks oder bei Prostataproblemen
- Riociguat
- Rifampicin (zur Behandlung von Erkrankungen durch Bakterien)
- Ketoconazol Tabletten (zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ritonavir (zur HIV Behandlung)
- Tabletten (PDE5-Hemmstoffe) gegen erektile Dysfunktion

Einnahme von Talmanco zusammen mit Alkohol

Das Trinken von Alkohol kann zeitweise Ihren Blutdruck senken. Wenn Sie Talmanco eingenommen haben oder wenn Sie planen Talmanco einzunehmen, vermeiden Sie übermäßiges Trinken (Blutalkoholspiegel von 0,8 ‰ und mehr), weil hierdurch das Risiko von Schwindel beim Aufstehen erhöht werden kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Nehmen

Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen und es ist unbedingt notwendig.

Solange Sie die Tabletten einnehmen, dürfen Sie nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch gelangt. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie irgendwelche Arzneimittel während der Schwangerschaft oder Stillzeit einnehmen.

Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel wurde berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Talmanco enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Talmanco einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Talmanco ist verfügbar als 20 mg Tablette. Schlucken Sie die unzerkaute(n) Tablette(n) mit einem Glas Wasser. Die Tablette(n) kann/können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zwei 20 mg Tabletten. Nehmen Sie beide Tabletten unmittelbar nacheinander ein. Wenn Sie leichte oder mittelschwere Leber- oder Nierenprobleme haben, wird Ihnen Ihr Arzt vielleicht nur eine 20 mg Tablette pro Tag verordnen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern (ab 2 Jahren) mit einem Körpergewicht über 40 kg

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zwei 20 mg Tabletten. Beide Tabletten sollten zur gleichen Zeit nacheinander eingenommen werden. Wenn Sie ein leichtes oder mittelschweres Leber- oder Nierenproblem haben, kann Ihr Arzt Ihnen raten, nur eine 20 mg Tablette pro Tag einzunehmen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern (ab 2 Jahren) mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine 20 mg Tablette. Wenn Sie ein leichtes oder mittelschweres Leber- oder Nierenproblem haben, kann Ihr Arzt Ihnen raten, einmal täglich 10 mg einzunehmen.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels können für Kinder besser geeignet sein; fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Talmanco eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie oder jemand anderes mehr Tabletten eingenommen hat, als er sollte, dann informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie direkt ein Krankenhaus auf und nehmen Sie die Tablettenpackung mit. Es könnten bei Ihnen die Nebenwirkungen auftreten, die im Abschnitt 4. beschrieben sind.

Wenn Sie die Einnahme von Talmanco vergessen haben

Wenn Ihnen dies innerhalb von 8 Stunden nach der versäumten Dosis einfällt, dann nehmen Sie die versäumte Dosis noch ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Talmanco abbrechen

Brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen.
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrate an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion nach Einnahme von Tadalafil. Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt in Verbindung.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens.

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen.
- Hautrötung, Schleimhautschwellungen der Nase und der Nasennebenhöhlen (verstopfte Nase).
- Übelkeit, Verdauungsstörungen (einschließlich Bauchschmerzen und Bauchbeschwerden).
- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen und Schmerzen in den Gliedmaßen (einschließlich Gliederbeschwerden).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verschwommenes Sehen.
- Niedriger Blutdruck.
- Nasenbluten.
- Erbrechen.
- Verstärkte oder veränderte Regelblutung.
- Schwellungen im Gesicht.
- Sodbrennen und Aufstoßen.
- Migräne.
- Unregelmäßiger Herzschlag.
- Ohnmacht.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle.
- Vorübergehender Erinnerungsverlust.

- Nesselsucht.
- Vermehrtes Schwitzen.
- Penisblutung.
- Blut im Samen und/oder Urin.
- Hoher Blutdruck.
- Herzrasen.
- Plötzlicher Herztod.
- Ohrgeräusche (Tinnitus).

PDE5 Hemmstoffe werden bei Männern auch zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Einige Nebenwirkungen wurden **selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) berichtet:

- Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines Auges oder beider Augen und schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen. Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurden auch berichtet.

Einige Nebenwirkungen wurden von Männern berichtet, die Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen haben. Diese Ereignisse wurden nicht in den klinischen Studien zur Behandlung des Lungenhochdrucks gesehen und daher ist die Häufigkeit des Auftretens **nicht bekannt** (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

- Schwellung der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, Herzinfarkt (Herzschlag) und Schlaganfall.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die Tadalafil eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:

- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

In den Berichten über Herzrasen, unregelmäßigen Herzschlag, Herzinfarkt (Herzschlag), Schlaganfall und plötzlichen Herztod hatten die meisten, aber nicht alle Männer bereits vor der Einnahme von Tadalafil bekannte Herzerkrankungen. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil standen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Talmanco aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Talmanco enthält

- Der Wirkstoff ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind: Povidon, Natriumdodecylsulfat, Poloxamer 188, Lactose (siehe Abschnitt 2 „Talmanco enthält Lactose und Natrium“), mikrokristalline Cellulose (PH 101), Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Der Filmüberzug enthält Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Talmanco enthält Lactose und Natrium“), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171) und Triacetin,

Wie Talmanco aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung „M“ auf einer Seite der Tablette und „TA20“ auf der anderen Seite.

Dieses Arzneimittel ist erhältlich in Blisterpackungen in Packung mit 28 oder 56 Tabletten und in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 28x1 oder 56x1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0) 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.