

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 2,5 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 29,74 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

En lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet ( $5,1 \pm 0,3$  mm), der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL over 1' på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne mænd*

Den anbefalede dosis af Tadalafil Mylan er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, som forventer et hyppigt brug af Tadalafil Mylan (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste Tadalafil Mylan-doser anses for at være hensigtsmæssig, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt, indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag.

Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt. Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

### Særlige populationer

#### *Ældre mænd*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

#### *Mænd med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Mænd med nedsat leverfunktion*

Den anbefalede dosis af tadalafil er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af Tadalafil Mylan hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af Tadalafil Mylan, bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af Tadalafil Mylan en gang dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Mænd med diabetes*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for Tadalafil Mylan i den pædiatriske population.

### Administration

Tadalafil Mylan er tilgængeligt i tabletstyrker på 2,5, 5, 10 og 20 mg til oral brug.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Det er i kliniske studier vist, 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).

Tadalafil må ikke anvendes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske studier og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension

- Patienter med en apopleksi inden for de seneste 6 måneder

Tadalafil Mylan er kontraindiceret til 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.).

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

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

##### Før behandling med Tadalafil Mylan

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt tadalafil er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

##### Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, apopleksi, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske studier. De fleste af de patienter, for hvem disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til tadalafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Hos patienter, der er i samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Passende kliniske overvejelser bør gøres vedrørende en mulig dosisjustering af den antihypertensive behandling ved opstart af daglig behandling med tadalafil.

Hos patienter, som er i behandling med alfa1-blokkere, kan samtidig indgift af tadalafil give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

##### Syn

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. Analyser af observationsdata antyder en øget risiko for akut NAION hos mænd med rejsningsbesvær efter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter, som eksponeres for tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med tage Tadalafil Mylan og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

##### Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde med pludseligt høretab efter anvendelse af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer var til stede i visse tilfælde (såsom alder, diabetes, hypertension og tidligere anamnese af høretab), tilrådes patienter at stoppe med at tage tadalafil og omgående søge lægehjælp i tilfælde af pludselig hørenedsættelse eller pludseligt høretab.

#### Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af forhøjet tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang dagligt dosering af Tadalafil Mylan ikke til patienter med svær nyreinsufficiens.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). En gang daglig administration er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis tadalafil ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

#### Priapisme og anatomisk deformation af penis

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens.

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

#### Samtidig brug af CYP3A4-inhibitorer

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Tadalafil Mylan til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

#### Tadalafil Mylan og andre behandlinger for erektil dysfunktion

Sikkerheden og virkningen af kombinationer af Tadalafil Mylan og andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Patienterne skal informeres om ikke at tage Tadalafil Mylan i den slags kombinationer.

#### Lactose indhold

Tadalafil Mylan indeholder lactose. Tadalafil Mylan bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium indhold

Tadalafil Mylan indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) per tablet og er derfor i det væsentligste natrium frit.

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

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

## Andre lægemidlers virkning på tadalafil

### *CYP-inhibitorer*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og C<sub>max</sub> med 15 % i forhold til AUC- og C<sub>max</sub>-værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og C<sub>max</sub> med 22 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i C<sub>max</sub>. Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

### *Transportproteiner*

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

### *CYP-induktorer*

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88 % i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

## Tadalafils virkning på andre lægemidler

### *Nitrater*

Det er i kliniske studier vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af tadalafil kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk studie, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af tadalafil (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis tadalafil før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

### *Antihypertensiva (herunder calciumantagonister)*

Samtidig indgift af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkeltdosis) 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. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandling bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluazid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin,

hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se ovenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 studier viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

### *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 kontraindikeret (se pkt. 4.3).

### *5-alfa-reduktase-hæmmere*

I et klinisk studie, der sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidig med finasterid 5 mg *versus* placebo plus finasterid 5 mg til lindring af symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH), blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil administreres samtidig med 5-alfa-reduktase-hæmmere, da der ikke er udført et formelt lægemiddelinteraktionsstudie til evaluering af virkningen af tadalafil plus 5-alfa-reduktase-hæmmere.

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

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesteraseinhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse, var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvensen. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den tages i betragtning, hvis disse lægemidler administreres samtidigt.

### *Ethinylestradiol og terbutalin*

Det er vist, at tadalafil kan øge den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol. En lignende øgning kan forventes ved oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08 %) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions-hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse).

Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtryks-sænkning 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. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

#### *CYP450-metaboliserede lægemidler*

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

#### *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.

#### *Acetylsalisylsyre*

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

#### *Antidiabetika*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

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

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

#### Graviditet

Der foreligger begrænsede data for brugen af tadalafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Undgåelse af brug af Tadalafil Mylan under graviditet er at foretrække som en forholdsregel.

#### Amning

Forhåndenværende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af tadalafil i mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Tadalafil Mylan 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 Mylan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlende svimmelhed var ens i placebo- og tadalafil-armene 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 hos patienter, som tog Tadalafil Mylan til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi, rygsmerte og myalgi, hvor hyppigheden steg ved øget dosis af tadalafil. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt



lette eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for tadalafil én gang dagligt-doseringen, opstod indenfor de første 10 til 30 dage efter behandlingsstart.

#### Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel angiver observerede bivirkninger fra spontane indberetninger samt fra placebokontrollerede kliniske studier (der omfatter i alt 8.022 patienter, der har modtaget tadalafil og 4.422 patienter, der har modtaget placebo) ved behandling af erektil dysfunktion (dosering ved behov eller én gang daglig) og benign prostatahyperplasi (dosering én gang daglig).

Hyppighedskonvention: 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 forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Lidelser i immunsystemet</i>			
		Overfølsomhedsreaktioner	Angioødem <sup>2</sup>
<i>Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>			
	Hovedpine	Svimmelhed	Slagtilfælde <sup>1</sup> (herunder blødningsforekomster), Synkope, Forbigående iskæmiske anfald <sup>1</sup> , Migræne <sup>2</sup> , Kramper <sup>2</sup> , Forbigående hukommelsestab
<i>Lidelser i øjne</i>			
		Sløret syn, Situationer beskrevet som smerter i øjnene	Synsfeltfejl, Hævelse af øjenlåg, Konjunktival hyperæmi, Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , Retinal vaskulær okkusion <sup>2</sup>
<i>Lidelser i øre- og labyrint</i>			
		Tinnitus	Pludseligt høretab
<i>Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper<sup>1</sup></i>			
		Takykardi, Hjertebanken	Myokardieinfarkt, Ustabil angina pectoris <sup>2</sup> , Ventrikulær arytm <sup>2</sup>
<i>Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser</i>			
	Rødmen	Lavt blodtryk <sup>3</sup> , Forhøjet blodtryk	

Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum</i>			
	Tilstoppet næse	Dyspnø Næseblod	
<i>Gastrointestinale lidelser</i>			
	Dyspepsi	Mavesmerter, Opkastning, Kvalme, Gastro-øsofageal reflux	
<i>Dermatologiske lidelser</i>			
		Udslæt	Nældefeber, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , Exfoliativ dermatitis <sup>2</sup> , Hyperhydrose (sveden)
<i>Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser</i>			
	Rygsmerter, Myalgi, Smerter i ekstremiten		
<i>Lidelser i nyrer og urinveje</i>			
		Hæmaturi	
<i>Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae</i>			
		Langvarige erektioner	Priapisme, Blødning fra penis, Hæmatosermia
<i>Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>			
		Brystsmerter <sup>1</sup> , Perifert ødem, Udmattelse	Ansigtødem <sup>2</sup> , Pludselig hjertedød <sup>1,2</sup>

- (1) De fleste af patienterne havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).  
(2) Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, ikke set i placebo-kontrollerede kliniske studier.  
(3) Mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt ekg, primært sinusbradykardi, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme ekg'er var ikke associeret med bivirkninger.

#### Andre specielle populationer

Data for patienter over 65 år, som har fået tadalafil i kliniske studier enten for behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, er begrænsede. I kliniske forsøg med tadalafil taget efter behov for behandling af erektil dysfunktion, blev diarré rapporteret hyppigere hos patienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg taget en gang dagligt for behandling af benign prostatahyperplasi blev svimmelhed og diarré hyppigere indberettet for patienter over 75 år.

## 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. 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 selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

#### Farmakodynamisk virkning

*In vitro* undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor 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 kontraktivitet. 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 over for PDE5 end for PDE7-PDE10.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført tre kliniske studier med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for tadalafil taget efter behov. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektile funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil 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 hjerterefrekvens.

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 spermatocyt-koncentration, 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.

Tadalafil blev initialt undersøgt i doser på 2,5, 5 og 10 mg én gang dagligt i 3 kliniske studier med 853 patienter af forskellig alder (21-82 år) og forskellig etnisk oprindelse og med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (mild, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære undersøgelser af effekt hos den generelle population var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje per patient 57 % og 67 % på tadalafil 5 mg og 50 % på tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % med placebo. I studiet med patienter, der havde erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % på tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre studier havde effekt af tidligere p.n.-behandling med PDE5-inhibitorer. I et efterfølgende studie blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5-inhibitorer, randomiseret til tadalafil 5 mg en gang dagligt *versus* placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje var 68 % for tadalafil-patienter sammenlignet med 52 % for patienter på placebo.

I et 12-ugers studie hos 186 patienter (142 på tadalafil, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48 % sammenlignet med 17 % med placebo.

### Pædiatrisk population

Der er udført et enkelt studie med pædiatriske patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD), hvor der ikke var evidens for effektivitet. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelle, 3-armede studie af tadalafil blev udført med 331 drenge med DMD i alderen 7-14 år, som samtidig modtog behandling med kortikosteroider. Studiet inkluderede en 48 ugers dobbeltblindet periode, hvor patienter dagligt blev randomiseret til tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effektivitet i forhold til at bremse nedgangen i mobiliteten målt ved slutpunktet for den primære 6 minutters gåafstand (6MWD): mindste kvadratmeters metodes (Least Squares (LS)) gennemsnitlige ændring i 6MWD ved 48 uger var 51,0 meter (m) i placebogruppen sammenlignet med 64,7 m i tadalafilgruppen 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 m i tadalafilgruppen 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Der var heller ikke evidens for effektivitet fra nogen af de sekundære analyser, der blev udført i dette studie. De overordnede resultater om sikkerhed fra dette studie var generelt i overensstemmelse med tadalafil's kendte sikkerhedsprofil og med bivirkninger som forventet i en pædiatrisk DMD-population, der modtager kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tadalafil i alle undergrupper af den pædiatriske population med erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt.

Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så tadalafil kan tages med eller uden mad. Doseringsstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, 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 gen fandtes 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 methylcatecholglucoronid. 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 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størstedelen i fæces (ca. 61 % af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36 % af dosis).

### Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasmakoncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, 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.

#### *Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 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 på eliminationen af tadalafil.

### *Leverinsufficiens*

Eksposeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksposeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen data om administration af én gang dagligt dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis tadalafil ordineres én gang dagligt, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

### *Patienter med diabetes*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatalet og postnatalet udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel 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 eksposering (fra 3,7 - 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

Lactose, vandfri  
Poloxamer 188  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK(pH101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurilsulfat  
Silica, kolloid vandfri

#### Filmovertræk:

Lactosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Triacetin

### **6.2 Uforligneligheder**

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-blister

Pakningsstørrelser med 28 og 56 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

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

EU/1/14/961/008

EU/1/14/961/009

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 November 2014

Dato for seneste fornyelse: 31 juli 2019

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

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 59,48 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

En lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet ( $6,3 \pm 0,3$  mm), der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL over 2' på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

Ved behandling af erektil dysfunktion er seksuel stimulation nødvendig for, at tadalafil kan virke.

Behandling af tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH) hos voksne mænd.

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Erektil dysfunktion hos voksne mænd*

Den anbefalede dosis af tadalafil er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, som forventer et hyppigt brug af tadalafil (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste tadalafil-doser anses for at være hensigtsmæssig, baseret på patientens valg og lægens vurdering.



Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt, indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt. Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

#### *Benign prostatahyperplasi hos voksne mænd.*

Den anbefalede dosis er 5 mg, som skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag med eller uden mad.

For voksne mænd i behandling for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunktion er den anbefalede dosis også 5 mg, som skal tages på omtrent samme tidspunkt hver dag. For de patienter, som ikke tolererer tadalafil 5 mg for behandling af benign prostatahyperplasi, skal anden behandling overvejes, da virkningen af tadalafil 2,5 mg til behandling af benign prostatahyperplasi ikke er vist.

### Særlige populationer

#### *Ældre mænd*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

#### *Mænd med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Ved behandling efter behov er den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion 10 mg.

En gang daglig dosering af tadalafil 2,5 eller 5 mg bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2) hverken til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi.

#### *Mænd med nedsat leverfunktion*

Når tadalafil bruges til behandling efter behov af erektil dysfunktion, er den anbefalede dosis af tadalafil 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af tadalafil bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

En gang daglig dosering af tadalafil er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion hverken ved behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi. Derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af tadalafil en gang dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Mænd med diabetes*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for tadalafil i den pædiatriske population.

### Administration

Tadalafil Mylan er tilgængeligt i tabletstyrker på 2,5, 5, 10 og 20 mg til oral brug.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Det er i kliniske studier vist, 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).

Tadalafil må ikke anvendes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerteproblemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske studier og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med en apopleksi inden for de seneste 6 måneder

Tadalafil er kontraindiceret til 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.).

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

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

##### Før behandling med Tadalafil Mylan

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerteproblemer forbundet med seksuel aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Før behandling af benign prostatahyperplasi med tadalafil påbegyndes, skal patienten undersøges for at udelukke tilstedeværelse af prostatakarcinom og grundigt vurderes for kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3).

Evaluering af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt tadalafil er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

##### Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arythmi, apopleksi, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske studier. De fleste af de patienter, for hvem disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, tadalafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Hos patienter, der er i samtidig behandling med antihypertensiva, kan tadalafil fremme et fald i blodtrykket. Passende kliniske overvejelser bør gøres vedrørende en mulig dosisjustering af den antihypertensive behandling ved opstart af daglig behandling med tadalafil.

Hos patienter, som er i behandling med alfa1-blokkere, kan samtidig indgift af tadalafil give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

### Syn

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. Analyser af observationsdata antyder en øget risiko for akut NAION hos mænd med rejsningsbesvær efter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter, som eksponeres for tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med tage Tadalafil Mylan og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

### Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde med pludseligt høretab efter anvendelse af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer var til stede i visse tilfælde (såsom alder, diabetes, hypertension og tidligere anamnese af høretab), tilrådes patienter at stoppe med at tage tadalafil og omgående søge lægehjælp i tilfælde af pludselig hørenedsættelse eller pludseligt høretab.

### Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af forhøjet tadalafil eksponering (AUC), begrænset klinisk erfaring og manglende mulighed for at påvirke clearance via dialyse, anbefales én gang dagligt dosering af tadalafil ikke til patienter med svær nyreinsufficiens.

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). En gang daglig administration til behandling af enten erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi er ikke blevet evalueret hos patienter med leverinsufficiens. Hvis Tadalafil Mylan ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/riskvurdering foretages af den ordinerende læge.

### Priapisme og anatomisk deformation af penis

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. 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) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

### Samtidig brug af CYP3A4-inhibitorer

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af tadalafil til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

### Tadalafil og andre behandlinger 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 Mylan i den slags kombinationer.

#### Lactose indhold

Tadalafil Mylan indeholder lactose. Tadalafil Mylan bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium indhold

Tadalafil Mylan indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) per tablet og er derfor i det væsentligste natrium frit.

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

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

#### Andre lægemidlers virkning på tadalafil

##### *CYP-inhibitorer*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og  $C_{max}$  med 15 % i forhold til AUC- og  $C_{max}$ -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i  $C_{max}$ . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4).

Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

##### *Transportproteiner*

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

##### *CYP-induktorer*

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88 % i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætteeffekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

#### Tadalafils virkning på andre lægemidler

##### *Nitrater*

Det er i kliniske studier vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af tadalafil kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk studie, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af tadalafil (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en

livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosis tadalafil før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

#### *Antihypertensiva (herunder calciumantagonister)*

Samtidig indgift af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkeltdosis) 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. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandling bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumantagonister (amlodipin), angiotensin-konverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluazid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se ovenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 studier viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

#### *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 kontraindikeret (se pkt. 4.3).

#### *5-alfa-reduktase-hæmmere*

I et klinisk studie, der sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidig med finasterid 5 mg *versus* placebo plus finasterid 5 mg til lindring af symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH), blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil administreres samtidig med 5-alfa-reduktase-hæmmere, da der ikke er udført et formelt lægemiddelinteraktionsstudie til evaluering af virkningen af tadalafil plus 5-alfa-reduktase-hæmmere.

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

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvensen. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den tages i betragtning, hvis disse lægemidler administreres samtidigt.

### *Ethinylestradiol og terbutalin*

Det er vist, at tadalafil kan øge den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol. En lignende øgning kan forventes ved oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08 %) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse).

Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtryks-sænkning 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. Når tadalafil blev administreret sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

### *CYP450-metaboliserede lægemidler*

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

### *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.

### *Antidiabetika*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

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

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

### Graviditet

Der foreligger begrænsede data for brugen af tadalafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Undgåelse af brug af Tadalafil Mylan under graviditet er at foretrække som en forholdsregel.

### Amning

Forhåndenværende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af tadalafil i mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Tadalafil Mylan 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 ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selvom hyppigheden af rapporter omhandlede 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 hos patienter, som tog tadalafil til behandling af erektil dysfunction eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi, rygsmerter og myalgi, hvor hyppigheden steg ved øget dosis af tadalafil. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt lette eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for tadalafil én gang daglig-doseringen, opstod indenfor de første 10 til 30 dage efter behandlingsstart.

##### Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel angiver observerede bivirkninger fra spontane indberetninger samt fra placebokontrollerede kliniske studier (der omfatter i alt 8.022 patienter, der har modtaget tadalafil og 4.422 patienter, der har modtaget placebo) ved behandling af erektil dysfunction (dosering ved behov eller én gang daglig) og benign prostatahyperplasi (dosering én gang daglig).

Hyppighedskonvention: 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 forhåndenværende data).

Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Lidelser i immunsystemet</i>			
		Overfølsomhedsreaktioner	Angioødem <sup>2</sup>
<i>Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>			
	Hovedpine	Svimmelhed	Slagtilfælde <sup>1</sup> (herunder blødningsforekomster), Synkope, Forbigående iskæmiske anfald <sup>1</sup> , Migræne <sup>2</sup> , Kramper <sup>2</sup> , Forbigående hukommelsestab

Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Lidelser i øjne</i>			
		Sløret syn, Situationer beskrevet som smerter i øjnene	Synsfeltfejl, Hævelse af øjenlåg, Konjunktival hyperæmi, Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , Retinal vaskulær okkusion <sup>2</sup>
<i>Lidelser i øre- og labyrint</i>			
		Tinnitus	Pludseligt høretab
<i>Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper<sup>1</sup></i>			
		Takykardi, Hjertebanken	Myokardieinfarkt, Ustabil angina pectoris <sup>2</sup> , Ventrikulær arytmi <sup>2</sup>
<i>Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser</i>			
	Rødmen	Lavt blodtryk <sup>3</sup> , Forhøjet blodtryk	
<i>Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum</i>			
	Tilstoppet næse	Dyspnø Næseblod	
<i>Gastrointestinale lidelser</i>			
	Dyspepsi	Mavesmerter, Opkastning, Kvalme, Gastro-øsofageal reflux	
<i>Dermatologiske lidelser</i>			
		Udslæt	Nældefeber, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , Exfoliativ dermatitis <sup>2</sup> , Hyperhydrose (sveden)
<i>Muskuloskeletale-, bindevævs- og knoglelidelser</i>			
	Rygsmerte, Myalgi, Smerter i ekstremiteten		
<i>Lidelser i nyrer og urinveje</i>			
		Hæmaturi	



Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae</i>			
		Langvarige erektioner	Priapisme, Blødning fra penis, Hæmatosmermia
<i>Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>			
		Brystsmerter <sup>1</sup> , Perifert ødem, Udmattelse	Ansigtødem <sup>2</sup> , Pludselig hjertedød <sup>1,2</sup>

- (1) De fleste af patienterne havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).  
(2) Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, ikke set i placebokontrollerede kliniske studier.  
(3) Mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt ekg, primært sinus bradykardi, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme ekg'er var ikke associeret med bivirkninger.

#### Andre specielle populationer

Data for patienter over 65 år, som har fået tadalafil i kliniske studier enten for behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, er begrænsede. I kliniske forsøg med tadalafil taget efter behov for behandling af erektil dysfunktion, blev diarré rapporteret hyppigere hos patienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg taget en gang dagligt for behandling af benign prostatahyperplasi blev svimmelhed og diarré hyppigere indberettet for patienter over 75 år.

#### 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

Enkelt-doser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. 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, ATCkode: G04BE08.

#### Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid,

giver tadalafil's hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Ved behandling af erektil dysfunktion har tadalafil ingen effekt uden seksuel stimulation.

Effekten af PDE5-hæmning på cGMP-koncentrationen i corpus cavernosum er også observeret i den glatte muskulatur i prostata, blære og de tilførende kar. Den resulterende vaskulære afslapning øger blodgennemstrømningen, og det kan være denne mekanisme, som medfører reducerede symptomer ved benign prostatahyperplasi. De vaskulære virkninger suppleres muligvis af hæmning af aktiviteten af blærens afferente nerver og afslapning af den glatte muskulatur i prostata og blære.

### Farmakodynamisk virkning

*In vitro* undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor 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. Tadalafil's 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 kontraktivitet. 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

Administreret til raske forsøgspersoner, viste tadalafil 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 hjerterefrekvens.

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 spermatocyt koncentration, 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.

### *Erektil dysfunktion*

Der blev udført tre kliniske studier med 1.054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for tadalafil taget efter behov. Tadalafil udviste en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo af den erektile funktion og af evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som af patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

I et 12-ugers studie med 186 patienter (142 på tadalafil, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner i rygmarven forbedrede tadalafil signifikant den erektile funktion. Dette førte til gennemsnitligt 48 % vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) sammenlignet med 17 % vellykkede forsøg med placebo.

Til evaluering af tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg én gang dagligt blev der indledningsvist udført 3 kliniske studier med 853 patienter af forskellig alder (21 – 82 år) og forskellig etnisk oprindelse og med erektil dysfunktion af forskellige sværhedsgrader (let, moderat, svær) og ætiologi. I de to primære undersøgelser af effekt hos den generelle population var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje per patient 57 % og 67 % på tadalafil 5 mg og 50 % på tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % med placebo. I studiet med patienter, der havde erektil dysfunktion sekundært til diabetes, var den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg per patient henholdsvis 41 og 46 % på tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % med placebo. De fleste patienter i disse tre forsøg havde effekt af tidligere p.n.-behandling med PDE5-inhibitorer. I et efterfølgende forsøg blev 217 patienter, som var behandlingsnaive med hensyn til PDE5-inhibitorer, randomiseret til tadalafil 5 mg en gang dagligt *versus* placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede forsøg på samleje var 68 % for tadalafil-patienter sammenlignet med 52 % for patienter på placebo.

#### *Benign prostatahyperplasi*

Tadalafil blev undersøgt i 4 kliniske studier, som varede i 12 uger og inkluderede over 1.500 patienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Forbedringen i den totale *international prostate symptom score* med tadalafil 5 mg i de fire studier var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 for placebo. Forbedringen i den totale *international prostate symptom score* er set så tidligt som efter 1 uge. I et af studierne, som også omfattede tamsulosin 0,4 mg som aktiv komparator, var forbedringen i den totale *international prostate symptom score* med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

Et af studierne vurderede forbedringerne af erektil dysfunktion og af tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos patienter med begge tilstande. Forbedringerne i scoren for erektil funktion i *international index of erectile function* og den totale *international prostate symptom score* i dette studie var henholdsvis 6,5 og -6,1 med tadalafil 5 mg sammenlignet med henholdsvis 1,8 og -3,8 for placebo. Den gennemsnitlige andel af vellykkede samlejer pr. forsøgsperson var 71,9 % for tadalafil 5 mg sammenlignet med 48,3 % for placebo.

Vedligeholdelse af virkningen blev evalueret i en ublindet forlængelse af et af studierne. Dette viste, at den forbedring i den totale *international prostate symptom score*, som blev set ved 12 uger, blev opretholdt i op til 1 år yderligere ved behandling med tadalafil 5 mg.

#### Pædiatrisk population

Der er udført et enkelt studie med pædiatriske patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD), hvor der ikke var evidens for effektivitet. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelle, 3-armede studie af tadalafil blev udført med 331 drenge med DMD i alderen 7-14 år, som samtidig modtog behandling med kortikosteroider. Studiet inkluderede en 48 ugers dobbeltblindet periode, hvor patienter dagligt blev randomiseret til tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effektivitet i forhold til at bremse nedgangen i mobiliteten målt ved slutpunktet for den primære 6 minutters gåafstand (6MWD): mindste kvadratmeters metodes (Least Squares (LS)) gennemsnitlige ændring i 6MWD ved 48 uger var 51,0 meter (m) i placebogruppen sammenlignet med 64,7 m i tadalafilgruppen 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 m i tadalafilgruppen 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Der var heller ikke evidens for effektivitet fra nogen af de sekundære analyser, der blev udført i dette studie. De overordnede resultater om sikkerhed fra dette studie var generelt i overensstemmelse med tadalafils kendte sikkerhedsprofil og med bivirkninger som forventet i en pædiatrisk DMD-population, der modtager kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tadalafil i alle undergrupper af den pædiatriske population med erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt. Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så tadalafil kan tages med eller uden mad. Doseringstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, 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 gen fandtes 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 methylcatecholglucoronid. 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 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 timer hos raske forsøgspersoner. Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, for størstedelen i fæces (ca. 61 % af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36 % af dosis).

### Linearitet/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 - 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasmakoncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, 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.

#### *Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 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 på eliminationen af tadalafil.

### *Leverinsufficiens*

Eksposeringen for tadalafil (AUC) hos forsøgspersoner med mild og moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignelig med eksposeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Der er ingen data om administration af én gang dagligt dosering af tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis tadalafil ordineres én gang dagligt, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

### *Patienter med diabetes*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatale og postnatale udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel 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 eksposering (fra 3,7 - 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Lactose, vandfri  
Poloxamer 188  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurilsulfat,  
Silica, kolloid vandfri

#### Filmovertræk:

Lactosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Triacetin

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/ PVC-/PE-/PVdC--Alu-blister.

Pakningsstørrelser med 14, 28, 30, 56, 84 og 98 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

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

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014  
EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 November 2014  
Dato for seneste fornyelse: 31 juli 2019

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

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter.  
Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 118,96 mg lactose.

Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver filmovertrukne tablet indeholder 237,92 mg laktose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet. (tablet).

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

En lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet ( $8,1 \pm 0,3$  mm), der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL3' på den anden side.

Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter

En lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet ( $10,7 \pm 0,3$  mm), der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL4' på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

Seksuel stimulation er nødvendig for, at tadalafil kan virke.

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne mænd*

Den anbefalede dosis af tadalafil er generelt 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad.

Hos de patienter, hvor tadalafil 10 mg ikke giver tilstrækkelig effekt, kan 20 mg forsøges. Tabletten tages mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Den maksimale doseringshyppighed er en gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er tiltænkt brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Hos patienter, som forventer et hyppigt brug af tadalafil (mindst 2 gange ugentligt), kan en én gang dagligt dosering med de laveste tadalafil-doser anses for at være hensigtsmæssig, baseret på patientens valg og lægens vurdering.

Den anbefalede dosis til disse patienter er 5 mg dagligt indtaget på ca. samme tidspunkt hver dag. Baseret på individuel tolerance kan dosis muligvis sænkes til 2,5 mg én gang dagligt.

Valget af vedvarende daglig behandling bør evalueres med jævne mellemrum.

### Særlige populationer

#### *Ældre mænd*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

#### *Mænd med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion er 10 mg. Den én gang daglige dosering af tadalafil bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Mænd med nedsat leverfunktion*

Den anbefalede dosis af tadalafil er 10 mg, som tages før forventet seksuel aktivitet, enten med eller uden mad. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Ved ordination af tadalafil bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion. Den én gang daglige dosering er ikke evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion: derfor bør den ordinerende læge foretage en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering, ved ordination af tadalafil en gang dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Mænd med diabetes*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevante indikationer for tadalafil i den pædiatriske population.

### Administration

Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg filmovertrukne tabletter kan ikke deles og skal synkes hele.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Det er i kliniske studier vist, 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).



Tadalafil må ikke anvendes hos mænd med hjertesygdom, for hvem seksuel aktivitet ikke kan tilrådes. Lægen bør overveje den potentielle risiko for hjerte-problemer som følge af seksuel aktivitet hos patienter med eksisterende hjerte-/karsygdom.

Følgende grupper af patienter med hjerte-/karsygdomme blev ikke inkluderet i de kliniske studier og brugen af tadalafil er derfor kontraindiceret:

- Patienter med myokardieinfarkt indenfor de seneste 90 dage
- Patienter med ustabil angina, eller angina forekommende under samleje
- Patienter med hjerteinsufficiens, New York Heart Association klasse 2 eller højere, indenfor de seneste 6 måneder
- Patienter med ukontrollerede arytmier, hypotension (< 90/50 mmHg) eller ukontrolleret hypertension
- Patienter med en apopleksi inden for de seneste 6 måneder

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

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

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

##### Før behandling med Tadalafil Mylan

En anamnese bør optages og en fysisk undersøgelse bør foretages for at diagnosticere erektil dysfunktion og bestemme potentielle tilgrundliggende årsager, før farmakologisk behandling overvejes.

Før iværksættelse af en hvilken som helst behandling af erektil dysfunktion bør lægen overveje den kardiovaskulære status for patienten, da der er en vis risiko for hjerte-problemer forbundet med seksuel aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaber, som medfører milde og forbigående blodtryksfald (se pkt. 5.1) og således potenserer den hypotensive effekt af nitrater (se pkt. 4.3).

Evaluerings af erektil dysfunktion bør inkludere en bestemmelse af potentielle tilgrundliggende årsager og en identifikation af den relevante behandling på baggrund af en relevant medicinsk vurdering. Det vides ikke, hvorvidt tadalafil er effektiv hos patienter, som har gennemgået kirurgi i bækkenet eller radikal ikke-nervebevarende prostatektomi.

##### Kardiovaskulært

Alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, pludselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikulær arythmi, apopleksi, forbigående iskæmiske anfald, brystmerter, hjertebanken og takykardi er rapporteret efter markedsføringen og/eller i kliniske studier. De fleste af de patienter, for hvem disse hændelser blev rapporteret, havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Det er imidlertid ikke muligt definitivt at afgøre, hvorvidt hændelserne er direkte relateret til disse risikofaktorer, til tadalafil, til seksuel aktivitet eller til en kombination af disse eller andre faktorer.

Hos patienter, som er i behandling med alfa1-blokkere, kan samtidig indgift af tadalafil give anledning til symptomatisk hypotension hos visse patienter (se pkt. 4.5). Kombinationen af tadalafil og doxazosin tilrådes ikke.

##### Syn

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af NAION i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. Analyser af observationsdata antyder en øget risiko for akut NAION hos

mænd med rejsningsbesvær efter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hæmmere. Da dette kan være relevant for alle patienter, som eksponeres for tadalafil, skal patienten informeres om, at han skal stoppe med tage Tadalafil Mylan og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

#### Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Der er rapporteret tilfælde med pludseligt høretab efter anvendelse af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer var til stede i visse tilfælde (såsom alder, diabetes, hypertension og tidligere anamnese af høretab), tilrådes patienter at stoppe med at tage tadalafil og omgående søge lægehjælp i tilfælde af pludselig hørenedsættelse eller pludseligt høretab.

#### Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede kliniske data omkring sikkerheden af enkelt-dosis administration af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis tadalafil ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge.

#### Priapisme og anatomisk deformation af penis

Patienter, som oplever erektioner, der varer i 4 timer eller mere, bør opfordres til at søge læge straks. 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) eller hos patienter, som på grund af deres tilstand kan være disponerede for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

#### Samtidig brug af CYP3A4-inhibitorer

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af tadalafil til patienter, som er i behandling med potente CYP3A4 inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin), idet øget tadalafil eksponering (AUC) er blevet observeret, hvis lægemidlerne kombineres (se pkt. 4.5).

#### Tadalafil og andre behandlinger 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 Mylan i den slags kombinationer.

#### Lactose indhold

Tadalafil Mylan indeholder lactose. Tadalafil Mylan bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium indhold

Tadalafil Mylan indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) per tablet og er derfor i det væsentligste natrium frit.

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

Interaktionsundersøgelserne blev, som beskrevet nedenfor, udført med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For de interaktionsundersøgelser, hvor kun 10 mg tadalafil blev anvendt, kan klinisk relevante interaktioner ved højere doser ikke udelukkes.

### Andre lægemidlers virkning på tadalafil

#### *CYP-inhibitorer*

Tadalafil bliver primært metaboliseret af CYP3A4. En selektiv inhibitor af CYP3A4, ketoconazol (200 mg dagligt), øgede tadalafil (10 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange og  $C_{max}$  med 15 % i forhold til AUC- og  $C_{max}$ -værdierne for tadalafil alene. Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 4 gange og  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir, en proteasehæmmer (200 mg 2 gange dagligt), som er en inhibitor af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede tadalafil (20 mg dosis) eksponeringen (AUC) 2 gange uden nogen ændring i  $C_{max}$ . Selvom specifikke interaktioner ikke er undersøgt, bør samtidig administration af andre proteasehæmmere, såsom saquinavir, og andre CYP3A4-inhibitorer, såsom erythromycin, clarithromycin, itraconazol og grapefrugt juice foretages med forsigtighed, da de forventes at øge plasmakoncentrationen af tadalafil (se pkt. 4.4). Som en konsekvens heraf kan forekomsten af de bivirkninger, som er nævnt i pkt. 4.8, øges.

#### *Transportproteiner*

Transportproteiners (f.eks. p-glycoprotein) rolle ved fordelingen af tadalafil kendes ikke. Der er derfor mulighed for lægemiddelinteraktioner medieret ved inhibition af transportproteiner.

#### *CYP-induktorer*

Rifampicin, der inducerer CYP3A4 metabolisme, reducerede tadalafil AUC med 88 % i forhold til AUC-værdierne for tadalafil alene (10 mg). Denne reducerede eksponering kan forventes at nedsætte effekten af tadalafil; størrelsen af den nedsættende effekt er ukendt. Andre CYP3A4-inducere, såsom phenobarbital, phenytoin og carbamazepin, kan også nedsætte plasmakoncentrationen af tadalafil.

### Tadalafils virkning på andre lægemidler

#### *Nitrater*

Det er i kliniske studier vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Derfor er administration af tadalafil kontraindiceret til patienter, som bruger enhver form for organisk nitrat (se pkt. 4.3). Baseret på resultater fra et klinisk studie, hvor 150 forsøgspersoner daglig modtog 20 mg tadalafil i 7 dage og 0,4 mg nitroglycerin sublingualt på forskellige tidspunkter, varede denne interaktion mere end 24 timer og var ikke længere målbar, når der var gået 48 timer efter sidste tadalafil dosis. Derfor bør der hos en patient med hvilken som helst ordineret dosis af tadalafil (2,5 mg – 20 mg), hvor administration af nitrat skønnes som en medicinsk nødvendighed i en livstruende situation, mindst være gået 48 timer efter den sidste dosistadalafil, før administration af nitrat overvejes. Under disse omstændigheder, bør nitrater kun administreres under tæt medicinsk overvågning med passende hæmodynamisk monitorering.

#### *Antihypertensiva (herunder calciumantagonister)*

Samtidig indgift af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkeltdosis) øger signifikant den blodtryksænkende 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. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil anvendes til patienter i behandling med alfa-blokkere og særligt hos ældre. Behandling bør initieres med minimal dosering og gradvist justeres.

Tadalafils potentiale til at forstærke den hypotensive effekt af antihypertensiva blev undersøgt i kliniske farmakologiske studier. Væsentlige klasser af antihypertensiva blev undersøgt, heriblandt calciumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), thiazid diuretika (bendrofluazid) og angiotensin II blokkere (forskellige typer og doser, alene eller i kombination med thiazider, calciumantagonister, betablokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg, undtagen i undersøgelser med angiotensin II blokkere og amlodipin, hvor en 20 mg dosis blev anvendt) havde ingen klinisk signifikant interaktion med nogle af disse klasser. I et andet klinisk farmakologisk studie blev tadalafil (20 mg) undersøgt i kombination med op til 4 klasser af antihypertensiva. Hos forsøgspersoner i behandling med flere antihypertensiva viste ændringerne i det ambulatoriske blodtryk sig at relatere sig til graden af blodtrykskontrol. Hos forsøgspersoner i denne sammenhæng, som var velbehandlede med blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket minimal og sammenlignelig med det fundne hos raske forsøgspersoner. Hos forsøgspersoner, som ikke fik blodtrykskontrollerende lægemidler, var reduktionen af blodtrykket større, dog var reduktionen ikke forbundet med hypotensive symptomer hos størstedelen af forsøgspersonerne. Hos patienter, som får samtidig antihypertensiv medicin, kan tadalafil 20 mg inducere blodtryksfald, som (med undtagelse af alfa-blokkere -se ovenfor-) sædvanligvis er af mindre størrelsesorden og sandsynligvis ikke er klinisk relevant. En analyse af data fra kliniske fase 3 studier viste ingen forskel på bivirkningerne hos patienter, som fik tadalafil med eller uden antihypertensiv medicin. Hensigtsmæssig klinisk rådgivning bør imidlertid gives til patienter omkring et muligt blodtryksfald, hvis de behandles med antihypertensiv medicin.

#### *Riociguat*

Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtryksænkende 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 kontraindikeret (se pkt. 4.3).

#### *5-alfa-reduktase-hæmmere*

I et klinisk studie, der sammenlignede tadalafil 5 mg administreret samtidig med finasterid 5 mg *versus* placebo plus finasterid 5 mg til lindring af symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH), blev der ikke identificeret nye bivirkninger. Der bør dog udvises forsigtighed, når tadalafil administreres samtidig med 5-alfa-reduktase-hæmmere, da der ikke er udført et formelt lægemiddelinteraktionsstudie til evaluering af virkningen af tadalafil plus 5-alfa-reduktase-hæmmere.

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

Når tadalafil 10 mg blev administreret med theophyllin (en non-selektiv phosphodiesterase inhibitor) i en klinisk farmakologisk undersøgelse, var der ingen farmakokinetisk interaktion. Den eneste farmakodynamiske effekt var en lille stigning (3,5 slag pr. minut) i hjertefrekvensen. Selvom denne effekt er lille og ikke var af klinisk signifikans i denne undersøgelse, bør den tages i betragtning, hvis disse lægemidler administreres samtidigt.

#### *Ethinylestradiol og terbutalin*

Det er vist, at tadalafil kan øge den orale biotilgængelighed af ethinylestradiol. En lignende øgning kan forventes ved oral administration af terbutalin, selvom den kliniske konsekvens heraf er usikker.

#### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationer (gennemsnitlige maksimum koncentration i blodet 0,08 %) blev ikke påvirket ved samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Ydermere blev der ikke set nogen ændringer i tadalafil koncentrationen 3 timer efter samtidig administration med alkohol. Alkohol blev givet på en måde der maksimerede alkoholabsorptions hastigheden (fastende over natten uden mad indtil 2 timer efter alkoholindtagelse).

Tadalafil (20 mg) forstærkede ikke den gennemsnitlige blodtryksænkning 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. Når tadalafil blev administreret

sammen med lavere doser alkohol (0,6 g/kg) blev hypotension ikke observeret og svimmelhed forekom med tilsvarende frekvens som ved alkohol alene. Effekten af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

#### *CYP450-metaboliserede lægemidler*

Tadalafil forventes ikke at medføre en klinisk signifikant inhibition eller induktion af clearance for lægemidler, som metaboliseres via CYP450-isoformer. Undersøgelser har bekræftet, at tadalafil ikke inhiberer eller inducerer CYP450-isoformerne CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen (AUC) for Swarfarin 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.

#### *Antidiabetika*

Specifikke interaktionsundersøgelser med antidiabetiske lægemidler er ikke udført.

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

Tadalafil Mylan er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

### Graviditet

Der foreligger begrænsede data for brugen af tadalafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryo/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Undgåelse af brug af Tadalafil Mylan under graviditet er at foretrække som en forholdsregel.

### Amning

Forhåndenværende farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af tadalafil i mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Tadalafil Mylan 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 ikke eller 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 hos patienter, som tog tadalafil til behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, var hovedpine, dyspepsi rygmerter og myalgi, hvor hyppigheden steg ved øget dosis aftadalafil. De rapporterede bivirkninger var forbigående og generelt lette eller moderate. Størsteparten af de tilfælde af hovedpine, som blev indberettet for tadalafil én gang daglig-doseringen, opstod indenfor de første 10 til 30 dage efter behandlingsstart.

## Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel angiver observerede bivirkninger fra spontane indberetninger samt fra placebokontrollerede kliniske studier (der omfatter i alt 8.022 patienter, der har modtaget tadalafil og 4.422 patienter, der har modtaget placebo) ved behandling af erektil dysfunktion (dosering ved behov eller én gang daglig), og benign prostatahyperplasi (dosering én gang daglig).

Hyppighedskonvention: 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 forhåndenværende data).

<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ualmindelig</b>	<b>Sjælden</b>
<i>Lidelser i immunsystemet</i>			
		Overfølsomhedsreaktioner	Angioødem <sup>2</sup>
<i>Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>			
	Hovedpine	Svimmelhed	Slagtilfælde <sup>1</sup> (herunder blødningsforekomster), Synkope, Forbigående iskæmiske anfald <sup>1</sup> , Migræne <sup>2</sup> , Kramper <sup>2</sup> , Forbigående hukommelsestab
<i>Lidelser i øjne</i>			
		Sløret syn, Situationer beskrevet som smerter i øjnene	Synsfeltfejl, Hævelse af øjenlåg, Konjunktival hyperæmi, Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , Retinal vaskulær okklusion <sup>2</sup>
<i>Lidelser i øre- og labyrint</i>			
		Tinnitus	Pludseligt høretab

Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Sjælden
<i>Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapper<sup>1</sup></i>			
		Takykardi, Hjertebanken	Myokardieinfarkt, Ustabil angina pectoris <sup>2</sup> , Ventrikulær arytmi <sup>2</sup>
<i>Vaskulære (ekstrakardielle) lidelser</i>			
	Rødmen	Lavt blodtryk <sup>3</sup> , Forhøjet blodtryk	
<i>Respiratoriske lidelser, lidelser i thorax og mediastinum</i>			
	Tilstoppet næse	Dyspnø Næseblod	
<i>Gastrointestinale lidelser</i>			
	Dyspepsi	Mavesmerter, Opkastning, Kvalme, Gastro-øsofageal refluks	
<i>Dermatologiske lidelser</i>			
		Udslæt	Nældefeber, Stevens-Johnson syndrom <sup>2</sup> , Exfoliativ dermatitis <sup>2</sup> , Hyperhydrose (sveden)
<i>Muskuloskeletale-, bindevævs-og knoglelidelser</i>			
	Rygsmarter, Myalgi, Smerter i ekstremiten		
<i>Lidelser i nyrer og urinveje</i>			
		Hæmaturi	
<i>Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae</i>			
		Langvarige erektioner	Priapisme, Blødning fra penis, Hæmatosmermia
<i>Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>			
		Brystsmerter <sup>1</sup> , Perifert ødem, Udmattelse	Ansigtødem <sup>2</sup> , Pludselig hjertedød <sup>1,2</sup>

(1) De fleste af patienterne havde eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, ikke set i placebokontrollerede kliniske studier.

(3) Mere almindeligt rapporteret, når tadalafil gives til patienter, som allerede tager antihypertensiva.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret en lidt højere hyppighed af abnormt ekg, primært sinus bradykardi, hos patienter behandlet med tadalafil en gang dagligt end hos patienter behandlet med placebo. De fleste af disse abnorme ekg'er var ikke associeret med bivirkninger.

#### Andre specielle populationer

Data for patienter over 65 år, som har fået tadalafil i kliniske studier enten for behandling af erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi, er begrænsede. I kliniske forsøg med tadalafil taget efter behov for behandling af erektil dysfunktion, blev diarré rapporteret hyppigere hos patienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg taget en gang dagligt for behandling af benign prostatahyperplasi blev svimmelhed og diarré hyppigere indberettet for patienter over 75 år.

### **4.9 Overdosering**

Enkelt doser på op til 500 mg er givet til raske forsøgspersoner, og flere daglige doser af op til 100 mg er givet til patienter. 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.

#### 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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATCkode: G04BE08.

#### Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel inhibitor af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuel stimulation medfører lokal frigivelse af nitrogenoxid, giver tadalafils hæmning af PDE5 øgede mængder af cGMP i corpus cavernosum. Dette medfører afslapning af den glatte muskulatur og tilstrømning af blod til de penile væv, hvorved erektionen fremkommer. Tadalafil har ingen effekt uden seksuel stimulation.

#### Farmakodynamisk virkning

*In vitro* undersøgelser har vist, at tadalafil er en selektiv inhibitor 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 kontraktivitet. 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

Der blev udført tre kliniske studier med 1054 patienter i hjemlige omgivelser for at bestemme virkningsperioden for tadalafil. Tadalafil udviste statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i den erektil funktion og i evnen til at gennemføre et samleje i op til 36 timer efter doseringen, såvel som i patienternes evne til at opnå og opretholde erektioner til gennemførelse af samleje så tidligt som 16 minutter efter dosering.

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

I en undersøgelse med henblik på at vurdere tadalafils 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 tadalafils 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 spermatocyt koncentration, 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.

Tadalafil er blevet undersøgt i doser på 2 til 100 mg i 16 kliniske studier med 3250 patienter, inklusiv patienter med forskellige sværhedsgrader af erektil dysfunktion (mild, moderat, svær), ætiologi, alder (fra 21-86 år) og etnisk baggrund. De fleste patienter rapporterede erektil dysfunktion af mindst 1 års varighed. I de primære undersøgelser af effekt hos den generelle population rapporterede 81 % af patienterne, at tadalafil forbedrede deres erektion, i forhold til 35 % for placebo. Desuden rapporterede patienter med erektil dysfunktion i alle sværhedsgrader forbedrede erektioner, når de tog tadalafil (86 %, 83 % og 72 % for henholdsvis mild, moderat og svær i forhold til 45 %, 42 % og 19 % for placebo). I de primære undersøgelser af effekt var 75 % af samlejeforsøgene vellykkede hos patienter, som blev behandlet med tadalafil, sammenlignet med 32 % for placebo.

I et 12-ugers studie hos 186 patienter (142 på tadalafil, 44 på placebo) med erektil dysfunktion sekundært til læsioner på rygmarven, forbedrede tadalafil signifikant den erektil funktion. Dette førte til en gennemsnitlig andel af vellykkede forsøg per patient behandlet med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosis, efter behov) på 48 % sammenlignet med 17 % med placebo.

### Pædiatrisk population

Der er udført et enkelt studie med pædiatriske patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD), hvor der ikke var evidens for effektivitet. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelle, 3-armede studie af tadalafil blev udført med 331 drenge med DMD i alderen 7-14 år, som samtidig modtog behandling med kortikosteroider. Studiet inkluderede en 48 ugers dobbeltblindet periode, hvor patienter dagligt blev randomiseret til tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effektivitet i forhold til at bremse nedgangen i mobiliteten målt ved slutpunktet for den primære 6 minutters gåafstand (6MWD): mindste kvadratmeters metodes (Least Squares (LS)) gennemsnitlige ændring i 6MWD ved 48 uger var 51,0 meter (m) i placebogruppen

sammenlignet med 64,7 m i tadalafilgruppen 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 m i tadalafilgruppen 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Der var heller ikke evidens for effektivitet fra nogen af de sekundære analyser, der blev udført i dette studie. De overordnede resultater om sikkerhed fra dette studie var generelt i overensstemmelse med tadalafils kendte sikkerhedsprofil og med bivirkninger som forventet i en pædiatrisk DMD-population, der modtager kortikosteroider.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dette lægemiddel i alle undergrupper af den pædiatriske population med erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Tadalafil absorberes hurtigt efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) opnås efter en median tid på 2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af tadalafil efter oral administration er ikke bestemt. Hverken hastigheden eller omfanget af absorptionen af tadalafil påvirkes af fødeindtagelse, så tadalafil kan tages med eller uden mad. Doseringsstidspunktet (morgen versus aften) havde ingen klinisk relevante indvirkninger på hastigheden eller omfanget af absorptionen.

### Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 63 l, 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 genfandt 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 methylcatecholglucoronid. 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 2,5 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 17,5 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/ikke-linearitet

Tadalafils farmakokinetik hos raske forsøgspersoner er lineær med hensyn til tid og dosis. I dosisområdet 2,5 – 20 mg øges eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis. Steady-state plasmakoncentrationer opnås indenfor 5 dage med dosering en gang dagligt.

Farmakokinetikken bestemt med hensyn til populationer hos patienter med erektil dysfunktion er den samme som farmakokinetikken hos raske forsøgspersoner.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Raske ældre forsøgspersoner (65 år eller derover) udviste en lavere clearance af tadalafil efter oral indgift, 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.

### *Nyreinsufficiens*

I kliniske farmakologisk-undersøgelser med enkelt-indgift af tadalafil (5 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<sub>max</sub> 41 % højere end hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt på eliminationen af tadalafil.

### *Leverinsufficiens*

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. Der er begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden af tadalafil hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Hvis tadalafil ordineres, bør en omhyggelig individuel benefit/risk-vurdering foretages af den ordinerende læge. Der er ingen data om administration af doser højere end 10 mg tadalafil hos patienter med nedsat leverfunktion.

### *Patienter med diabetes*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Der var ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet hos rotter eller mus, der fik op til 1000 mg tadalafil/kg/dag. I et prænatale og postnatale udviklingsforsøg hos rotter var den dosis, hvor der ikke sås effekt, 30 mg/kg/dag. Hos den drægtige rotte var AUC for beregnet frit lægemiddel 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 - 18,6) end den, som ses hos mennesker ved en enkelt dosis på 20 mg) og højere, sås regression af det seminiferøse tubulære epithel, som medførte nedsat spermatogenese hos nogle hunde. Se også pkt. 5.1.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter:

Lactose, vandfri  
Poloxamer 188  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

Natriumlaurilsulfat  
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk:

Lactosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
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-blisters.

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 4, 12 og 24 tabletter.

Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 2, 4, 8, 12 og 24 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

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

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/961/001

EU/1/14/961/010

EU/1/14/961/011

Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/14/961/002

EU/1/14/961/003

EU/1/14/961/004

EU/1/14/961/005

EU/1/14/961/006

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 November 2014

Dato for seneste fornyelse: 31 juli 2019

**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, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom 2900  
Ungarn

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

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

Lægemidlets trykte indlægsseddel skal indeholde navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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

Lægemidlet er receptpligtigt.

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

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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.emea.europa.eu>.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelo aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, 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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.



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

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 2,5 mg filmovertrukne tabletter  
tadalafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for nærmere information.

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

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen før brug.  
Til oral anvendelse.  
En gang dagligt

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/961/008  
EU/1/14/961/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tadalafil Mylan 2,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletter  
tadalafil

**2. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mylan S.A.S.

**3. UDLØBSDATO**

Exp.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.

Se indlægssedlen for nærmere information.

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

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen før brug.

Til oral anvendelse.

En gang dagligt

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014  
EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tadalafil Mylan 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. NTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

BLISTER

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 5 mg tabletter  
tadalafil

**2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.

**3. UDLØBSDATO**

Exp.

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter  
tadalafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for nærmere information.

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

4 filmovertrukne tabletter  
12 filmovertrukne tabletter  
24 filmovertrukne tabletter

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

Læs indlægssedlen før brug.  
Til 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 {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/961/001  
EU/1/14/961/010  
EU/1/14/961/011

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tadalafil Mylan 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter  
tadalafil

**2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.

**3. UDLØBSDATO**

Exp.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter  
tadalafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for nærmere information.

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

2 filmovertrukne tabletter  
4 filmovertrukne tabletter  
8 filmovertrukne tabletter  
12 filmovertrukne tabletter  
24 filmovertrukne tabletter

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

Til oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/961/002  
EU/1/14/961/003  
EU/1/14/961/004  
EU/1/14/961/005  
EU/1/14/961/006

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot.

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tadalafil Mylan 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. NTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter  
tadalafil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Tadalafil Mylan 2,5 mg filmovertrukne 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 medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 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 Tadalafil Mylan
3. Sådan skal du tage Tadalafil Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Tadalafil Mylan er en behandling til voksne mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet. Evnen til at få en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet har vist sig at blive væsentligt forbedret med tadalafil.

Tadalafil Mylan indeholder det aktive stof tadalafil, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker Tadalafil Mylan ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. Tadalafil Mylan hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at tadalafil kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tadalafil Mylan

##### Tag ikke Tadalafil Mylan

- hvis du er allergisk overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil Mylan har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald indenfor de seneste 90 dage.
- hvis du har haft et slagtilfælde indenfor de seneste 6 måneder.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives som en "blodprop i øjet".

- 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, så som Tadalafil Mylan, har vist sig at øge den blodtryksnænkende virkning af denne medicin. Tal med din læge hvis du tager riociguat eller er usikker.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Tadalafil Mylan.

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Inden du begynder at tage tabletterne, skal du tale med din læge, hvis du har:

- Seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller).
- Myelomatose (knoglemarvskræft).
- Leukæmi (blodkræft).
- En hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Alvorlige problemer med din lever.
- Alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om Tadalafil Mylan virker hos patienter, som:

- Er blevet opereret i bækkenet.
- Har fået fjernet hele eller dele af blærehalskirtlen, og nerverne til blærehalskirtlen derved er blevet skåret over (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og straks kontakte din læge.

Der er registreret hørenedsættelse eller høretab hos nogle patienter, som tager tadalafil. Selvom det ikke er kendt, om dette er direkte relateret til tadalafil, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og omgående kontakte din læge, hvis du oplever hørenedsættelse eller et pludseligt høretab.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til kvinder.

### **Børn og unge**

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Tadalafil Mylan**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Tag ikke Tadalafil Mylan, hvis du også bruger nitrater.

Visse lægemidler kan blive påvirket af Tadalafil Mylan, eller de kan påvirke, hvor godt Tadalafil Mylan virker. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du allerede tager:

- Alfa-blokkere (bruges til behandling af for højt blodtryk eller urinvejssymptomer forbundet med godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Anden medicin mod for højt blodtryk.
- Riociguat.
- En 5-alfa-reduktase-hæmmer (bruges til behandling af godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Medicin, som f.eks. ketoconazoltabletter (til behandling af svampeinfektioner) og proteasehæmmere til behandling af aids eller hiv-infektion.

- Phenobarbital, phenytoin og carbamazepin (mod krampeanfald).
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin og itraconazol.
- Anden behandling for erektil dysfunktion.

### **Brug af Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol**

Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Tadalafil Mylan og bør indtages med forsigtighed. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Hvis du drikker alkohol, kan dit blodtryk sænkes midlertidigt. Hvis du har taget eller har planer om at tage Tadalafil Mylan, skal du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkoholniveau på 0,8 promille eller højere), da dette kan øge risikoen for svimmelhed, når du rejser dig op.

### **Frugtbarhed**

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**

Nogle mænd, der fik tadalafil i kliniske studier, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på tabletterne, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Tadalafil Mylan indeholder lactose**

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

### **Tadalafil Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, og er derfor i det væsentligste natrium frit.

## **3. Sådan skal du tage Tadalafil Mylan**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede startdosis er én 5 mg tablet taget en gang dagligt omtrent på samme tidspunkt hver dag. Din læge kan justere dosis til 2,5 mg, så den passer til din reaktion på Tadalafil Mylan. Denne vil blive givet som én 2,5 mg tablet

Tag ikke Tadalafil Mylan mere end én gang om dagen.

Tadalafil Mylan-tabletterne er til oral brug og kun til mænd. Synk tabletten hel med et glas vand.

Tabletterne kan tages med eller uden mad.

Dosering af Tadalafil Mylan én gang daglig kan være velegnet til mænd, der forventer at have seksuel aktivitet to eller flere gange om ugen.

Når du tager Tadalafil Mylan en gang dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret.

### **Hvis du har taget for meget Tadalafil Mylan**

Kontakt din læge. Du kan muligvis få bivirkninger, som beskrevet i punkt 4.

### **Hvis du har glemt at tage Tadalafil Mylan**

Tag din dosis med det samme, du kommer i tanker om det, men tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Du må ikke tage Tadalafil Mylan mere end én gang dagligt.

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. Disse bivirkninger 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:**

- Allergiske reaktioner herunder hududslæt (hyppighed: Ikke almindelig).
- Brystmerter – brug ikke nitrater, men søg straks lægehjælp (hyppighed: Ikke almindelig).
- Priapisme – forlænget og muligvis smertefuld rejsning efter indtagelse af tadalafil (hyppighed: Sjældent).  
Hvis du får sådan en rejsning, som vedvarer i mere end 4 timer, skal du straks søge lægehjælp.
- Pludseligt opstået synstab (hyppighed: Sjældent).

Andre bivirkninger er blevet indberettet:

#### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- Hovedpine rygsmerter, muskelsmerter, smerter i arme og ben, ansigtsrødme, tilstoppet næse og fordøjelsesbesvær.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- Svimmelhed, mavesmerter, kvalme, føle sig dårlig (opkastning), reflux, uklart syn, øjensmerter, åndedrætsbesvær, blod i urinen, forlænget erektion, fornemmelse af hamrende hjerteslag, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk, næseblod, ringen for ørerne (tinnitus), hævelse af hænder, fødder eller ankler og træthedfølelse..

#### **Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- Besvimelse, kramper og forbigående hukommelsestab, hævede øjenlåg, røde øjne, pludseligt nedsat eller tab af hørelse nældefeber (kløende, rødt hududslæt), blødning fra penis, blod i sæden og øget tendens til at svede.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager tadalafil. De fleste af disse mænd havde eksisterende hjerteproblemer, før de tog medicinen.

Delvis, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

**Andre sjældne bivirkninger**, som ikke blev set i afprøvninger på patienter, er set hos mænd, der tog tadalafil. Disse bivirkninger omfatter:

- Migræne, hævelse i ansigtet, alvorlige allergiske reaktioner, som medfører hævelse i ansigtet eller svælget, alvorligt hududslæt, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag, brystkramper (angina pectoris) og pludselig hjertedød.

Hos mænd, som er over 75 år og tager tadalafil, er svimmelhed indberettet hyppigere. Diarré er blevet rapporteret hyppigere hos mænd over 65 år, der tager tadalafil.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet . Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

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 æsken 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tadalafil Mylan indeholder:

- Aktivt stof: Tadalafil. Hver tablet indeholder 2,5 mg tadalafil.
- Øvrige indholdsstoffer:  
**Tabletterne:** lactose, vandfri (se pkt. 2 "Tadalafil indeholder lactose"), poloxamer 188; cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101); povidon (K-25), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat; silica, kolloidal vandfri.  
**Filmovertræk:** lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), triacetin.

### Udseende og pakningsstørrelser

Tadalafil Mylan 2,5 mg er en lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet, der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL over 1' på den anden side.

Tadalafil Mylan 2,5 mg fås i blisterpakninger med 28 og 56 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### *Indehaver af markedsføringstilladelse:*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

#### *Fremstiller:*

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road

Dublin 13  
Irland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan 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**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: +45 28116932

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma nf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Tel: + 357 22207723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre kilder til information**

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



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Tadalafil Mylan 5 mg filmovertrukne 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 medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tadalafil Mylan indeholder det aktive stof tadalafil, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere.

Tadalafil Mylan bruges til at behandle voksne mænd for:

- **Erektile dysfunktion.** Dette er, når en mand ikke kan opnå eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet. Evnen til at få en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet er vist at blive væsentligt forbedret med Tadalafil Mylan.  
Ved seksuel stimulation virker Tadalafil Mylan ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. Tadalafil Mylan hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion. Det er vigtigt at huske, at Tadalafil Mylan kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.
- Symptomer fra urinvejene forbundet med en almindelig tilstand kaldet **godartet forstørrelse af blærehalskirtlen (prostata)**. Dette er, når blærehalskirtlen bliver større med alderen.  
Symptomerne omfatter besvær med at påbegynde vandladning, en følelse af at blæren ikke tømmes helt og hyppigere behov for at lade vandet, også om natten. Tadalafil forbedrer blodgennemstrømningen til og afslapper muskulaturen i blærehalskirtlen og blæren, hvilket kan reducere symptomerne på godartet forstørret blærehalskirtel. Det er vist, at Tadalafil forbedrer disse urinvejssymptomer allerede 1-2 uger efter behandlingens start.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tadalafil Mylan

##### Tag ikke Tadalafil Mylan

- hvis du er allergisk overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil

har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.

- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald indenfor de seneste 90 dage.
- hvis du har haft et slagtilfælde indenfor de seneste 6 måneder.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives som en ”blodprop i øjet”.
- 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, så som Tadalafil Mylan, har vist sig at øge den blodtryksænkende virkning af denne medicin. Tal med din læge hvis du tager riociguat eller er usikker.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Tadalafil Mylan.

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Da godartet forstørrelse af blærehalskirtlen og kræft i blærehalskirtlen (prostatakræft) kan have de samme symptomer, vil din læge undersøge dig for kræft i blærehalskirtlen, før du begynder behandlingen med tadalafil for godartet forstørrelse af blærehalskirtlen. Tadalafil kan ikke anvendes til behandling af kræft i blærehalskirtlen.

Inden du begynder at tage tabletterne, skal du tale med din læge, hvis du har:

- Seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller).
- Myelomatose (knoglemarvskræft).
- Leukæmi (blodkræft).
- En hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Alvorlige problemer med din lever.
- Alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om tadalafil virker hos patienter, som:

- Er blevet opereret i bækkenet.
- Har fået fjernet hele eller dele af blærehalskirtlen, og nerverne til blærehalskirtlen derved er blevet skåret over (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og straks kontakte din læge.

Der er registreret hørenedsættelse eller høretab hos nogle patienter, som tager tadalafil. Selvom det ikke er kendt, om dette er direkte relateret til tadalafil, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og omgående kontakte din læge, hvis du oplever hørenedsættelse eller et pludseligt høretab.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til kvinder.

### **Børn og unge**

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Tadalafil Mylan**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Tag ikke Tadalafil Mylan, hvis du også bruger nitrater.

Visse lægemidler kan blive påvirket af Tadalafil Mylan, eller de kan påvirke, hvor godt Tadalafil Mylan virker. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du allerede tager:

- Alfa-blokkere (bruges til behandling af for højt blodtryk eller urinvejssymptomer forbundet med godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Anden medicin mod for højt blodtryk.
- Riociguat.
- En 5-alfa reduktase-hæmmer (bruges til behandling af godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Medicin, som f.eks. ketoconazoltabletter (til behandling af svampeinfektioner) og protease hæmmere til behandling af aids eller hiv-infektion.
- Phenobarbital, phenytoin og carpamazepin (mod krampeanfald).
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin og itraconazol.
- Anden behandling for erektil dysfunktion.

### **Brug af Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol**

Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Tadalafil Mylan og bør indtages med forsigtighed. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Hvis du drikker alkohol, kan dit blodtryk sænkes midlertidigt. Hvis du har taget eller har planer om at tage Tadalafil Mylan, skal du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkoholniveau på 0,8 promille eller højere), da dette kan øge risikoen for svimmelhed, når du rejser dig op.

### **Frugtbarhed**

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**

Nogle mænd, der fik tadalafil i kliniske studier, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på tabletterne, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Tadalafil Mylan indeholder lactose:**

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

### **Tadalafil Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, og er derfor i det væsentligste natrium frit.

## **3. Sådan skal du tage Tadalafil Mylan**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Til behandling af erektil dysfunktion**

Den anbefalede startdosis er én 5 mg tablet taget en gang dagligt omtrent på samme tidspunkt hver dag. Din læge kan justere dosis til 2,5 mg, så den passer til din reaktion på Tadalafil Mylan. Denne vil blive givet som én 2,5 mg tablet.

Tag ikke Tadalafil Mylan mere end én gang om dagen.

Når du tager Tadalafil Mylan en gang dagligt, har du mulighed for at opnå erektion på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af døgnets 24 timer, når du bliver seksuelt stimuleret. Dosering af Tadalafil Mylan én gang daglig kan være velegnet til mænd, der forventer at have seksuel aktivitet to eller flere gange om ugen.

#### **Behandling af godartet forstørrelse af blærehalskirtlen**

Dosis er én 5 mg tablet taget én gang dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Dosis er også én 5 mg tablet en gang dagligt, hvis du har både godartet forstørrelse af blærehalskirtlen og erektil dysfunktion.

Tag IKKE Tadalafil Mylan mere end en gang om dagen.

Tadalafil Mylan-tabletterne er til oral brug og kun til mænd. Synk tabletten hel med et glas vand. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

#### **Hvis du har taget for meget Tadalafil Mylan**

Kontakt din læge. Du kan muligvis få bivirkninger, som beskrevet i punkt 4.

#### **Hvis du har glemt at tage Tadalafil Mylan**

Tag din dosis med det samme, du kommer i tanker om det, men tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Du må ikke tage Tadalafil Mylan mere end én gang dagligt.

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. Disse bivirkninger 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:**

- Allergiske reaktioner herunder hududslæt (hyppighed: Ikke almindelig).
- Brystmerter – brug ikke nitrater, men søg straks lægehjælp (hyppighed: Ikke almindelig).
- Priapisme – forlænget og muligvis smertefuld rejsning efter indtagelse af tadalafil (hyppighed: Sjælden).  
Hvis du får sådan en rejsning, som vedvarer i mere end 4 timer, skal du straks søge lægehjælp.
- Pludseligt opstået synstab (hyppighed: Sjælden).

Andre bivirkninger er blevet indberettet:

#### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- Hovedpine, rygmerter, muskelsmerter, smerter i arme og ben, ansigtsrødme, tilstoppet næse og fordøjelsesbesvær.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- Svimmelhed, mavesmerter, kvalme, føle sig dårlig (opkastning), reflux, uklart syn, øjensmerter, åndedrætsbesvær, blod i urinen, forlænget erektion, fornemmelse af hamrende hjerteslag, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk, næseblod, ringen for ørerne (tinnitus), hævelse af hænder, fødder eller ankler og træthedsfølelse..

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

- Besvimelse, kramper og forbigående hukommelsestab, hævede øjenlåg, røde øjne, pludseligt nedsat eller tab af hørelse nældefeber (kløende, rødt hududslæt), blødning fra penis, blod i sæden og øget tendens til at svede.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager tadalafil. De fleste af disse mænd havde eksisterende hjerte problemer, før de tog medicinen.

Delvis, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

**Andre sjældne bivirkninger**, som ikke blev set i afprøvninger på patienter, er set hos mænd, der tog tadalafil. Disse bivirkninger omfatter:

- Migræne, hævelse i ansigtet, alvorlige allergiske reaktioner, som medfører hævelse i ansigtet eller svælget, alvorligt hududslæt, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag, brystkramper (angina pectoris) og pludselig hjertedød

Hos mænd, som er over 75 år og tager tadalafil, er svimmelhed indberettet hyppigere. Diarré er blevet rapporteret hyppigere hos mænd over 65 år, der tager tadalafil.

### **Indberetning af bivirkninger**

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

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 æsken 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Tadalafil Mylan indeholder:**

- Aktivt stof: Tadalafil. Hver tablet indeholder 5 mg tadalafil.
- Øvrige indholdsstoffer:  
**Tabletterne:** lactose, vandfri (se pkt. 2 "Tadalafil indeholder lactose"), poloxamer 188, cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101), povidon (K-25), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat; silica, kolloidal vandfri.

**Filmovertræk:** lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), triacetin,

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Tadalafil Mylan 5 mg er en lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet, der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL over 2' på den anden side..

Tadalafil Mylan 5 mg fås i blisterpakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 84 og 98 tabletter..

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

*Indehaver af markedsføringstilladelse:*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

*Fremstiller:*

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan 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**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma nfTel: +345 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Tel: + 357 22207723

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD 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**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

Mylan healthcare SIA

Tel: + 371 676 05580

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre kilder til information**

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



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Tadalafil Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

**Læs hele 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 medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tadalafil Mylan er en behandling til voksne mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet. Evnen til at få en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet har vist sig at blive væsentligt forbedret med tadalafil.

Tadalafil Mylan indeholder det aktive stof tadalafil, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker Tadalafil Mylan ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. Tadalafil Mylan hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at Tadalafil Mylan kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tadalafil Mylan

**Tag ikke Tadalafil Mylan:**

- hvis du er allergisk overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald indenfor de seneste 90 dage.
- hvis du har haft et slagtilfælde indenfor de seneste 6 måneder.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives som en "blodprop i øjet".
- 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, så som Tadalafil Mylan, har vist sig at øge den blodtryks-sænkende virkning af denne medicin. Tal med din læge hvis du tager riociguat eller er usikker.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Tadalafil Mylan.

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Inden du begynder at tage tabletterne, skal du tale med din læge, hvis du har:

- Seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller).
- Myelomatose (knoglemarvskræft).
- Leukæmi (blodkræft).
- En hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Alvorlige problemer med din lever.
- Alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om tadalafil virker hos patienter, som:

- Er blevet opereret i bækkenet.
- Har fået fjernet hele eller dele af blærehalskirtlen, og nerverne til blærehalskirtlen derved er blevet skåret over (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og straks kontakte din læge.

Der er registreret hørenedsættelse eller høretab hos nogle patienter, som tager tadalafil. Selvom det ikke er kendt, om dette er direkte relateret til tadalafil, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og omgående kontakte din læge, hvis du oplever hørenedsættelse eller et pludseligt høretab.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til kvinder.

### **Børn og unge**

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Tadalafil Mylan**

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Tag ikke Tadalafil Mylan, hvis du også bruger nitrater.

Visse lægemidler kan blive påvirket af Tadalafil Mylan, eller de kan påvirke, hvor godt Tadalafil Mylan virker. Fortæl lægen eller apotekspersonalet hvis du allerede tager:

- Alfa-blokkere (bruges til behandling af for højt blodtryk eller urinvejssymptomer forbundet med godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Anden medicin mod for højt blodtryk.
- Riociguat.
- En 5-alfa reduktase-hæmmer (bruges til behandling af godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Medicin, som f.eks. ketoconazoltabletter (til behandling af svampeinfektioner) og proteasehæmmere til behandling af aids eller hiv-infektion.
- Phenobarbital, phenytoin og carpamazepin (mod krampeanfald).
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin og itraconazol.
- Anden behandling for erektil dysfunktion.

### **Brug af Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol**

Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Tadalafil Mylan og bør indtages med forsigtighed. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Hvis du drikker alkohol, kan det påvirke din evne til at få en erektion, og dit blodtryk kan sænkes midlertidigt. Hvis du har taget eller har planer om at tage Tadalafil Mylan, skal du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller højere), da dette kan øge risikoen for svimmelhed, når du rejser dig op.

### **Frugtbarhed**

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**

Nogle mænd, der fik tadalafil i kliniske studier, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på tabletterne, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Tadalafil Mylan indeholder lactose:**

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

### **Tadalafil Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, og er derfor i det væsentligste natrium frit.

## **3. Sådan skal du tage Tadalafil Mylan**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede startdosis er én 10 mg tablet før seksuel aktivitet. Hvis effekten af denne dosis er for svag, kan din læge øge dosis til 20 mg.

Tag tadalafil mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Tadalafil kan stadig være virksomt op til 36 timer efter, at du har taget tabletten.

Tag ikke Tadalafil Mylan mere end én gang om dagen. Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg er beregnet til brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Tadalafil Mylan tabletterne er til oral brug og kun til mænd. Synk tabletten hel med et glas vand. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

### **Hvis du har taget for meget Tadalafil Mylan**

Kontakt din læge. Du kan muligvis få bivirkninger, som beskrevet i punkt 4.

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. Disse bivirkninger 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:**

- Allergiske reaktioner herunder hududslæt (hyppighed: Ikke almindelig).
- Brystsmerter – brug ikke nitrater, men søg straks lægehjælp (hyppighed: Ikke almindelig).
- Priapisme – forlænget og muligvis smertefuld rejsning efter indtagelse af tadalafil (hyppighed: Sjælden).  
Hvis du får sådan en rejsning, som vedvarer i mere end 4 timer, skal du straks søge lægehjælp.
- Pludseligt opstået synstab (hyppighed: Sjælden).

Andre bivirkninger er blevet indberettet:

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

- Hovedpine, rygsmerter, muskelsmerter, smerter i arme og ben, ansigtsrødme, tilstoppet næse og fordøjelsesbesvær.

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

- Svimmelhed, mavesmerter, kvalme, føle sig dårlig (opkastning), reflux, uklart syn, øjensmerter, åndedrætsbesvær, blod i urinen, forlænget erektion, fornemmelse af hamrende hjerteslag, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk, næseblod, ringen for ørerne (tinnitus), hævelse af hænder, fødder eller ankler og træthedsfølelse..

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

- Besvimelse, kramper og forbigående hukommelsestab, hævede øjenlåg, røde øjne, pludseligt nedsat eller tab af hørelse nældefeber (kløende, rødt hududslæt), blødning fra penis, blod i sæden og øget tendens til at svede.
- 

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager tadalafil. De fleste af disse mænd havde eksisterende hjerteproblemer, før de tog medicinen.

Delvis, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

**Andre sjældne bivirkninger**, som ikke blev set i afprøvninger på patienter, er set hos mænd, der tog tadalafil. Disse bivirkninger omfatter:

- Migræne, hævelse i ansigtet, alvorlige allergiske reaktioner, som medfører hævelse i ansigtet eller svælget, alvorligt hududslæt, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag, brystkramper (angina pectoris) og pludselig hjertedød.

Hos mænd, som er over 75 år og tager tadalafil, er svimmelhed indberettet hyppigere. Diarré er blevet rapporteret hyppigere hos mænd over 65 år, der tager tadalafil.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

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 æsken 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tadalafil Mylan indeholder:

- Aktivt stof: Tadalafil. Hver tablet indeholder 10 mg tadalafil.
- Øvrige indholdsstoffer:

**Tabletterne:** lactose, vandfri (se punkt 2 "Tadalafil Mylan indeholder lactose"), poloxamer 188, cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101), povidon (K-25), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat; silica, kolloidal vandfri.

**Filmovertræk:** lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), triacetin,

### Udseende og pakningsstørrelser

Tadalafil Mylan 10 mg er en lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet, der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL3' på den anden side..

Tadalafil Mylan 10 mg fås i blisterpakninger, der indeholder 4, 12 og 24 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### *Indehaver af markedsføringstilladelse:*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

#### *Fremstiller:*

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan 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**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma nftel: +345 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Tel: + 357 22207723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre kilder til information**

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

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Tadalafil Mylan 20 mg filmovertrukne tabletter tadalafil

**Læs hele 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 medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tadalafil Mylan er en behandling til voksne mænd med erektil dysfunktion. Dette er, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis, som er egnet til seksuel aktivitet. Evnen til at få en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet har vist sig at blive væsentligt forbedret med tadalafil.

Tadalafil Mylan indeholder det aktive stof tadalafil, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet phosphodiesterase type 5-hæmmere. Ved seksuel stimulation virker Tadalafil Mylan ved at hjælpe blodkarrene i penis til at slappe af, så blodet kan strømme ind i penis. Resultatet af dette er en forbedret rejsning. Tadalafil Mylan hjælper ikke, hvis du ikke har erektil dysfunktion.

Det er vigtigt at huske, at tadalafil kun virker ved seksuel stimulation. Du og din partner må indlede et forspil, ligesom du ville gøre, hvis ikke du tog medicin for erektil dysfunktion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tadalafil Mylan

##### Tag ikke Tadalafil Mylan:

- hvis du er allergisk overfor tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du tager nogen form for organisk nitrat eller nitrogenoxid-donorer såsom amylnitrit. Dette er medicin ("nitrater"), som bruges til behandling af angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil har vist sig at øge virkningen af disse typer medicin. Fortæl lægen, hvis du tager nogen form for nitrat, eller hvis du er i tvivl.
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom eller har haft et hjerteanfald indenfor de seneste 90 dage.
- hvis du har haft et slagtilfælde indenfor de seneste 6 måneder.
- hvis du har lavt blodtryk eller ukontrolleret højt blodtryk.
- hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Denne tilstand beskrives som en "blodprop i øjet".
- 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, så som Tadalafil Mylan, har vist sig at



øge den blodtryks-sænkende virkning af denne medicin. Tal med din læge hvis du tager riociguat eller er usikker.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Tadalafil Mylan.

Vær opmærksom på at seksuel aktivitet indebærer en mulig risiko for patienter med hjertesygdom, fordi aktiviteten giver ekstra anstrengelse til hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du tale med din læge.

Inden du begynder at tage tabletterne, skal du tale med din læge, hvis du har:

- Seglcelleanæmi (abnorme røde blodceller).
- Myelomatose (knoglemarvskræft).
- Leukæmi (blodkræft).
- En hvilken som helst form for misdannelse af penis.
- Alvorlige problemer med din lever.
- Alvorlige problemer med dine nyrer.

Det vides ikke, om tadalafil virker hos patienter, som:

- Er blevet opereret i bækkenet.
- Har fået fjernet hele eller dele af blærehalskirtlen, og nerverne til blærehalskirtlen derved er blevet skåret over (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du oplever en pludselig nedsættelse af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og straks kontakte din læge.

Der er registreret hørenedsættelse eller høretab hos nogle patienter, som tager tadalafil. Selvom det ikke er kendt, om dette er direkte relateret til tadalafil, skal du stoppe med at tage Tadalafil Mylan og omgående kontakte din læge, hvis du oplever hørenedsættelse eller et pludseligt høretab.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til kvinder.

### **Børn og unge**

Tadalafil Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Tadalafil Mylan**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Tag ikke Tadalafil Mylan, hvis du også bruger nitrater.

Visse lægemidler kan blive påvirket af Tadalafil Mylan, eller de kan påvirke, hvor godt Tadalafil Mylan virker. Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du allerede tager:

- Alfa-blokkere (bruges til behandling af for højt blodtryk eller urinvejssymptomer forbundet med godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Anden medicin mod for højt blodtryk.
- Riociguat.
- En 5-alfa-reduktase-hæmmer (bruges til behandling af godartet forstørrelse af blærehalskirtlen).
- Medicin, som f.eks. ketoconazoltabletter (til behandling af svampeinfektioner) og protease hæmmere til behandling af aids eller hiv-infektion.
- Phenobarbital, phenytoin og carpamazepin (mod krampeanfald).
- Rifampicin, erythromycin, clarithromycin og itraconazol.
- Anden behandling for erektil dysfunktion.

### **Brug af Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol**

Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Tadalafil Mylan og bør indtages med forsigtighed. Tal med lægen for yderligere oplysninger.

Hvis du drikker alkohol, kan det sænke dit blodtryk midlertidigt. Hvis du har taget eller har planer om at tage Tadalafil Mylan, skal du undgå overdrevet alkoholindtagelse (alkohol niveau på 0,8 promille eller højere), da dette kan øge risikoen for svimmelhed, når du rejser dig op.

### **Frugtbarhed**

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**

Nogle mænd, der fik tadalafil i kliniske studier, rapporterede om svimmelhed. Hold øje med, hvordan du reagerer på tabletterne, før du begynder at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

### **Tadalafil Mylan indeholder lactose**

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

### **Tadalafil Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, og er derfor i det væsentligste natrium frit.

## **3. Sådan skal du tage Tadalafil Mylan**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede startdosis er én 10 mg tablet før seksuel aktivitet. Du har fået dog fået en dosis på én 20 mg tablet, fordi din læge har vurderet, at den anbefalede dosis på 10 mg er for svag.

Tag tadalafil mindst 30 minutter før seksuel aktivitet.

Tadalafil kan stadig være virksomt op til 36 timer efter, at du har taget tabletten.

Tag ikke Tadalafil Mylan mere end én gang om dagen. Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg er beregnet til brug før forventet seksuel aktivitet og anbefales ikke til vedvarende daglig brug.

Tadalafil-tabletterne er til oral brug og kun til mænd. Synk tabletten hel med et glas vand. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

### **Hvis du har taget for meget Tadalafil Mylan**

Kontakt din læge. Du kan muligvis få bivirkninger, som beskrevet i punkt 4.

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. Disse bivirkninger 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:**

- Allergiske reaktioner herunder hududslæt (hyppighed: Ikke almindelig).
- Brystsmerter – brug ikke nitrater, men søg straks lægehjælp (hyppighed: Ikke almindelig).
- Priapisme –forlænget og muligvis smertefuld rejsning efter indtagelse af tadalafil (hyppighed: Sjældent).  
Hvis du får sådan en rejsning, som vedvarer i mere end 4 timer, skal du straks søge lægehjælp.
- Pludseligt opstået synstab (hyppighed: Sjældent).

Andre bivirkninger er blevet indberettet:

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

- Hovedpine, rygsmerte, muskelsmerter, smerter i arme og ben, ansigtsrødme, tilstoppet næse og fordøjelsesbesvær.

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

- Svimmelhed, mavesmerter, kvalme, føle sig dårlig (opkastning), reflux, uklart syn, øjensmerter, åndedrætsbesvær, blod i urinen, forlænget erektion, fornemmelse af hamrende hjerteslag, høj puls, højt blodtryk, lavt blodtryk, næseblod, ringen for ørerne (tinnitus), hævelse af hænder, fødder eller ankler og træthedfølelse..

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

- Besvimelse, kramper og forbigående hukommelsestab, hævede øjenlåg, røde øjne, pludseligt nedsat eller tab af hørelse nældefeber (kløende, rødt hududslæt), blødning fra penis, blod i sæden og øget tendens til at svede.

Hjertetilfælde og slagtilfælde er også set sjældent hos mænd, som tager tadalafil. De fleste af disse mænd havde eksisterende hjerteproblemer, før de tog medicinen.

Delvis midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på det ene eller begge øjne er set sjældent.

**Andre sjældne bivirkninger**, som ikke blev set i afprøvninger på patienter, er set hos mænd, der tog tadalafil. Disse bivirkninger omfatter:

- Migræne, hævelse i ansigtet, alvorlige allergiske reaktioner, som medfører hævelse i ansigtet eller svælget, alvorligt hududslæt, lidelser, der påvirker blodforsyningen til øjnene, uregelmæssige hjerteslag, brystkramper (angina pectoris) og pludselig hjertedød.

Hos mænd, som er over 75 år og tager tadalafil, er svimmelhed indberettet hyppigere. Diarré er blevet rapporteret hyppigere hos mænd over 65 år, der tager tadalafil.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

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 dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken 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 medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tadalafil Mylan indeholder:

- Aktivt stof: Tadalafil. Hver tablet indeholder 20 mg tadalafil.
- Øvrige indholdsstoffer:  
**Tabletterne:** lactose, vandfri (se pkt. 2 "Tadalafil Mylan indeholder lactose"), poloxamer 188, cellulose, mikrokrySTALLinsk (pH101), povidon (K-25), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat; silica, kolloidal vandfri.  
**Filmovertræk:** lactosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), triacetin.

### Udseende og pakningsstørrelser

Tadalafil Mylan 20 mg er en lysegul, filmovertrukken, rund, bikonveks tablet, der er mærket med 'M' på den ene side og 'TL4' på den anden side.

Tadalafil Mylan 20 mg fås i blisterpakninger, der indeholder 2, 4, 8, 12 og 24 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### *Indehaver af markedsføringstilladelse:*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrig

#### *Fremstiller:*

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungarn

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Storbritannien

Mylan 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**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma nf  
Tel: +345 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Tel: + 357 22207723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre kilder til information**

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