

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talmanco 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Iedere filmomhulde tablet bevat 237,9 mg lactose (234,5 mg als anhydraat en 3,4 mg als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Een witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met afgeschuinde rand (ongeveer 10,7 mm diameter) met de inscriptie 'M' aan de ene kant van de tablet en 'TA20' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Behandeling bij volwassenen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.

Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 jaar en ouder met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen gestart en gecontroleerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van PAH.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 40 mg (twee filmomhulde tabletten van 20 mg) eens per dag in te nemen.

Pediatrische patiënten (2 jaar tot en met 17 jaar)

De aanbevolen eenmaal daagse doseringen gebaseerd op leeftijd en gewichtsklassen bij pediatrische patiënten worden hieronder weergegeven.

Leeftijd en/of gewicht van de pediatrische patiënt	Aanbevolen dagelijkse dosering en doseringsschema
Leeftijd $\geq$ 2 jaar Lichaamsgewicht $\geq$ 40 kg Lichaamsgewicht $<$ 40 kg	40 mg (twee tabletten van 20 mg) eenmaal per dag 20 mg (één tablet van 20 mg of 10 ml orale suspensie (OS), 2 mg/ml tadalafil*) eenmaal per dag

* Orale suspensie is beschikbaar voor toediening aan pediatrische patiënten die 20 mg nodig hebben en niet in staat zijn om tabletten door te slikken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over de farmacokinetiek of werkzaamheid bij patiënten $<$ 2 jaar. De meest geschikte dosis Talmanco bij kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot $<$ 2 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt Talmanco niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Vertraagde dosis, vergeten dosis, of braken

Als de toediening van Talmanco vertraagd is, maar nog wel op dezelfde dag plaatsvindt, dan dient de dosis te worden ingenomen zonder aanpassingen in de daaropvolgende doseringsschema's. Patiënten dienen geen extra dosis in te nemen als een dosis is vergeten.

Patiënten moeten geen extra dosis innemen na braken.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot en met 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 20 mg aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag, gebaseerd op de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (2 tot en met 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten $<$ 40 kg en met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 10 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag, gebaseerd op individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot en met 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Vanwege een beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan een startdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Pediatrische patiënten (2 tot en met 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten $<$ 40 kg en met licht tot matig verminderde leverfunctie kan een startdosering van 10 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele beoordeling van het voordeel en het risico te worden gedaan bij patiënten van alle leeftijden. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (< 2 jaar)

De dosering en werkzaamheid van tadalafil bij kinderen met een leeftijd van < 2 jaar is nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

Talmanco is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acuut myocardinfarct gedurende de afgelopen 90 dagen.

Ernstige hypotensie (<90/50 mm Hg).

- In klinische onderzoeken heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP mechanisme. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire aandoeningen

De volgende groepen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen waren niet in de PAH klinische onderzoeken opgenomen:

- patiënten met klinisch significante aorta- en mitralisklepaandoening,
- patiënten met pericard constrictie,
- patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie,
- patiënten met significante linkerventrikel disfunctie,
- patiënten met levensbedreigende aritmieën,
- patiënten met symptomatische kransslagader aandoeningen,
- patiënten met ongecontroleerde hypertensie.

Omdat er geen klinische gegevens zijn over de veiligheid van tadalafil bij deze patiënten, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen.

Pulmonale vaatverwijders kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoening (PVOD) significant verslechteren. Omdat er geen klinische gegevens zijn over de toediening van tadalafil aan patiënten met veno-occlusieve aandoening, wordt toediening van tadalafil aan zulke patiënten niet aanbevolen. Mochten er zich tekenen van pulmonaal oedeem voordoen als tadalafil is toegediend, dient de mogelijkheid van geassocieerde PVOD worden overwogen.

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen die voorbijgaande dalingen van de bloeddruk tot gevolg kunnen hebben. Artsen dienen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten met

bepaalde onderliggende aandoeningen zoals ernstige linkerventrikel outflow-obstructie, vochtdepletie, autonome hypotensie of patiënten met hypotensie in ruste, negatieve effecten zouden kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten.

Bij patiënten die alfa-1-blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil en doxazosine wordt niet aanbevolen.

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5 remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van tadalafil te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3). Patiënten met bekende erfelijke degeneratieve aandoeningen aan de retina, waaronder retinitis pigmentosa, waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken en gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

Er zijn gevallen van plotseling gehoorverlies gemeld na het gebruik van tadalafil. Hoewel er in een aantal gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals leeftijd, diabetes, hypertensie, eerder voorgekomen gehoorverlies en geassocieerde bindweefselaandoeningen) moet patiënten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken in geval van plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies.

Nier- en leverfunctiestoornis

Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en gebrek aan mogelijkheden om de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie.

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet bestudeerd en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen.

Priapisme en anatomische deformatie van de penis

Priapisme is gerapporteerd bij met PDE5-remmers behandelde mannen. Patiënten die een erectie hebben die langer dan 4 uur of meer duurt, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische assistentie te vragen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

Tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

Voor patiënten die chronisch krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken, zoals rifampicine, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voor patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers gebruiken, zoals ketoconazol of ritonavir, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Behandeling van erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij tadalafil niet samen met deze geneesmiddelen moeten gebruiken.

Prostacycline en zijn analogen

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, toegediend samen met prostacycline of zijn analogen is niet bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening.

Bosentan

De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie hebben is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Hulpstoffen met bekend effect

Talmanco bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Azol-antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol)

Ketoconazol (dagelijks 200 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 en de C_{max} met 15% vergeleken met de AUC en C_{max} waarden voor tadalafil alleen. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 4 en de C_{max} met 22%.

Protease-remmers (bijvoorbeeld ritonavir)

Ritonavir (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%.

Cytochroom P450-inductoren

Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)

Bosentan (125 mg, tweemaal daags), een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 en een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19, verminderde de systemische blootstelling van tadalafil (40 mg, eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meervoudige doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie hebben is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Tadalafil beïnvloedde de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of zijn metabolieten niet.

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere endotheline-1-receptor-antagonisten zijn niet onderzocht.

Antimicrobiële middelen (bijvoorbeeld rifampicine)

Een CYP3A4 inductor, rifampicine (600 mg dagelijks), verlaagde de AUC van tadalafil met 88% en de C_{max} met 46%, ten opzichte van de AUC- en C_{max} -waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg).

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische onderzoeken heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Deze interactie duurde meer dan 24 uur en was niet langer waarneembaar wanneer er 48 uur was verlopen na de laatste dosis tadalafil. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3).

Antihypertensiva (waaronder calciumantagonisten)

Het gelijktijdig toedienen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosering en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde op significante wijze het bloeddrukverlagende effect van deze alfablokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope op kan treden. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten met alfuzosine of tamsulosine niet gerapporteerd.

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil (10 en 20 mg) de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste groepen van antihypertensiva zijn onderzocht ofwel als monotherapie ofwel als onderdeel van combinatietherapie. Bij patiënten die meerdere antihypertensieve middelen namen en bij wie de hypertensie niet goed onder controle was, werden grotere verlagingen in de bloeddruk waargenomen vergeleken bij patiënten, bij wie de bloeddruk goed onder controle was. Bij hen was de verlaging minimaal en vergelijkbaar aan die bij gezonde individuen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, welke (met uitzondering van doxazosine – zie hierboven), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is.

Riociguat

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theophylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theophylline (een niet-selectieve fosfodiësterase remmer) werd toegediend. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 slagen per minuut) verhoging van de hartslag.

CYP2C9-substraten (bijvoorbeeld R-warfarine)

Tadalafil (10 mg en 20 mg) had geen klinisch significant effect op de blootstelling (AUC) aan S-warfarine of R-warfarine (CYP2C9-substraat) noch beïnvloedde tadalafil de door warfarine geïnduceerde veranderingen in protrombinetijd.

Acetylsalicylzuur

Tadalafil (10 mg en 20 mg) potentieert de verlenging van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur niet.

P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Orale contraceptiva

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de $C_{\max}$ met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Terbutaline

Een vergelijkbare toename in AUC en $C_{\max}$ als bij ethinylestradiol wordt gezien, kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk vanwege de remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg). Bovendien werden na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Tadalafil (20 mg) versterkte de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse zijn de schattingen van de schijnbare klaring (Cl/F) en het effect van bosentan op Cl/F bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met PAH. Er is geen dosisaanpassing nodig voor tadalafil voor gebruik met bosentan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel geniet het de voorkeur het gebruik van tadalafil te vermijden gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van tadalafil in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Tadalafil dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op stoornis van de vruchtbaarheid. Twee achtereenvolgende klinische onderzoeken suggereren dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, hoewel bij sommige mannen een afname van de spermaconcentratie werd gezien (zie rubrieken 5.1 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Tadalafil heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich er van bewust te zijn hoe ze op tadalafil reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 10\%$ van de patiënten in de tadalafil 40 mg-behandelingsarm, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, myalgie, nasofaringitis en pijn in de extremiteiten. De gerapporteerde bijwerkingen waren voorbijgaand en in het algemeen licht tot matig. Er zijn beperkte gegevens over bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

In de belangrijke placebogecontroleerde studie met tadalafil voor de behandeling van PAH, werden in totaal 323 patiënten behandeld met tadalafil in doseringen variërend van 2,5 mg tot 40 mg eenmaal daags en 82 patiënten werden behandeld met placebo. De duur van de behandeling was 16 weken. De totale frequentie van staking wegens bijwerkingen was laag (tadalafil 11%, placebo 16%). Driehonderdzevenenvijftig (357) patiënten die deze belangrijke studie hebben afgemaakt zijn begonnen met een langetermijn extensiestudie. Onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens het placebogecontroleerde klinische onderzoek bij patiënten met PAH behandeld met tadalafil. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en/of na het op de markt komen van tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen. Deze gebeurtenissen zijn ofwel ingedeeld met een frequentie “Niet bekend” omdat de frequentie bij PAH-patiënten niet geschat kan worden uit de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld met een frequentie gebaseerd op de klinische onderzoeksgegevens van de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), zeer zelden ($< 1/10\,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend¹
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
	Overgevoeligheidsreacties ⁵			Angio-oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn ⁶	Syncope, Migraine ⁵	Toevallen ⁵ , Voorbijgaande amnesie ⁵		Beroerte ² (waaronder bloedingen)
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien			Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect, Centrale sereuze chorioretinopathie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpitaties ^{2,5}	Plotselinge hartdood ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>				

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend¹
Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Nasofaryngitis (waaronder neuscongestie, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/onaangenaam gevoel in de buik) ³	Braken, Gastro-oesofageale reflux			
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag	Urticaria ⁵ , Hyperhidrose (transpireren) ⁵		Stevens-Johnson-syndroom, Exfoliatieve dermatitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
Myalgie, Rugpijn, Pijn in de extremiteiten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Toegenomen uterusbloeding ⁴	Priapisme ⁵ Bloeding van de penis, hemospermie		Langdurige erecties
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Gezichtsoedeem, Pijn op de borst ²			

¹ Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen. Deze gegevens komen voort uit klinische onderzoeken en de meldingen na het beschikbaar komen van tadalafil voor patiënten.

² De meeste patiënten bij wie deze gebeurtenissen zijn gerapporteerd hadden van te voren bestaande cardiovasculaire risicofactoren.

³ Actuele MedDra termen die zijn opgenomen zijn onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en onaangenaam gevoel in de maag.

⁴ Klinische niet-MedDRA term om meldingen weer te geven van abnormale/excessieve menstruele bloedingen zoals menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.

⁵ De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.

⁶ Hoofdpijn was de meest gerapporteerde bijwerking. Hoofdpijn kan aan het begin van de behandeling voorkomen en neemt in de loop van de tijd af, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 51 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2,5 tot en met 17 jaar met PAH behandeld met tadalafil in klinische onderzoeken (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In totaal werden 391 pediatrische patiënten met PAH, van pasgeboren tot < 18 jaar, behandeld met tadalafil in een observationeel postmarketingonderzoek (H6D-JE-TD01). Na toediening van tadalafil waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vanwege de verschillen in onderzoeksopzet, steekproefomvang, geslacht, leeftijdsbereik en doseringen, worden de veiligheidsbevindingen van deze onderzoeken hieronder afzonderlijk beschreven.

Placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVHV)

In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 35 patiënten met een leeftijd van 6,2 tot en met 17,9 jaar (gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar) met PAH werden gedurende 24 weken in totaal 17 patiënten eenmaal daags behandeld met Talmanco 20 mg (cohort met middelzwaar gewicht, ≥ 25 kg tot < 40 kg) of 40 mg (cohort met zwaar gewicht, ≥ 40 kg) en 18 patiënten werden behandeld met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen, die voorkomen bij ≥ 2 patiënten die met tadalafil werden behandeld, waren hoofdpijn (29,4%), infectie van de bovenste luchtwegen en griep (beide 17,6%), en artralgie en epistaxis (beide 11,8%). Er werden geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen gemeld. Van de 35 pediatrische patiënten die werden behandeld in het kortetermijn placebo-gecontroleerd onderzoek, gingen er 32 over in de 24 maanden durende langetermijn open-label extensiestudie en 26 patiënten hebben de follow-up afgerond. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Ongecontroleerd farmacokinetisch onderzoek bij pediatriche patiënten (H6D-MC-LVIG)

In een pediatrich oplopend doseerschema-onderzoek met meerdere stappen kregen 19 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar [spreiding 2,5 - 17 jaar] eenmaal daags Talmanco voor een open-label behandelingsduur van 10 weken (termijn 1) en nog eens 24 maanden in een extensiestudie (termijn 2). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 8 patiënten (42,1%). Dit waren pulmonale hypertensie (21,0%), virale infectie (10,5%), en hartfalen, gastritis, pyrexie, diabetes mellitus type 1, koortsstuipen, presyncope, convulsies en ovariumcyste (beide 5,3%). Bij geen enkele patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden gemeld bij 18 patiënten (94,7%) en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (komen voor bij ≥ 5 patiënten), waren hoofdpijn, pyrexie, virale infectie van de bovenste luchtwegen en braken. Er werden twee sterfgevallen gemeld.

Postmarketingonderzoek bij pediatriche patiënten (H6D-JE-TD01)

Veiligheidsgegevens werden verzameld tijdens een observationeel postmarketingonderzoek met 391 pediatriche patiënten met PAH (maximale observatietermijn van 2 jaar) in Japan. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het onderzoek was $5,7 \pm 5,3$ jaar, waaronder 79 patiënten met een leeftijd van < 1 jaar, 41 met een leeftijd van 1 tot < 2 jaar, 122 met een leeftijd van 2 tot en met 6 jaar, 110 met een leeftijd van 7 tot en met 14 jaar en 39 met een leeftijd van 15 tot en met 17 jaar. Bijwerkingen werden gemeld bij 123 patiënten (31,5%). De incidentie van bijwerkingen (≥ 5 patiënten) waren pulmonale hypertensie (3,6%), hoofdpijn (2,8%), hartfalen en verminderd aantal bloedplaatjes (beide 2,0%), epistaxis en infectie van de bovenste luchtwegen (beide 1,8%) bronchitis, diarree en abnormale leverfunctie (beide 1,5%), en gastro-enteritis, gastro-enteropathie met eiwitverlies en verhoogde aspartaataminotransferase (beide 1,3%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 12,0% (≥ 3 patiënten), waaronder pulmonale hypertensie (3,6%), hartfalen (1,5%) en longontsteking (0,8%). Zestien sterfgevallen (4,1%) zijn gemeld, waarvan geen enkele gerelateerd was aan tadalafil.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals meerdere dagelijkse doses tot 100 mg aan patiënten met erectiestoornissen. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica, geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE08.

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een krachtige en selectieve remmer van PDE5, het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatvoorziening. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

Farmacodynamische effecten

In vitro-studies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve remmer is van PDE5. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, skeletspieren, bloedplaatjes, nier, long en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, hersenen, bloedvaten, lever, en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 405 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Toegestane achtergrond therapie omvatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125 mg twee maal daags) en chronische anticoagulatie, digoxine, diuretica en zuurstof. Meer dan de helft (53,3%) van de patiënten in de studie ontvingen gelijktijdig bosentan therapie.

Patiënten werden gerandomiseerd in een van de vijf behandelingsgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). Patiënten waren minstens 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan gebruik van anorexigene middelen, gerelateerd aan humaan immunodeficiëntie virus (HIV) infectie, geassocieerd met een boezem/septum defect of geassocieerd met chirurgisch herstel van een duur van ten minste 1 jaar van een congenitale systemisch-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventriculair septumdefect, niet gesloten ductus arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (variërend van 14 tot en met 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was van het Kaukasische ras (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren overheersend idiopathische PAH (61,0%) en

gerelateerd aan collagene vaatziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een WHO functionele klasse III (65,2%) of II (32,1%). De gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering van de baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) in week 16. Alleen tadalafil 40 mg bereikte het in het protocol gedefinieerde niveau van significantie met een voor placebo aangepaste mediane toename van 6MWD van 26 meter ($p = 0,0004$; 95% BI: 9,5, 44,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95% BI: 15,2, 50,3). De verbetering in loopafstand was duidelijk vanaf 8 weken behandeling. Significante verbetering ($p < 0,01$) in de 6MWD werd aangetoond in week 12, toen de patiënten gevraagd werd het innemen van studiemedicatie uit te stellen teneinde de laagste concentratie werkzame stof te beschouwen. In het algemeen waren de resultaten in de subgroepen consistent naar leeftijd, geslacht, PAH-etilogie en baseline WHO functionele klasse en 6MWD. De voor placebo aangepaste mediane toename in 6MWD was 17 meter ($p = 0,09$; 95% BI: -7,1, 43,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95% BI: -2,4, 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen toegevoegd aan de hen tegelijkertijd toegediende bosentan ($n = 39$) en was 39 meter ($p < 0,01$, 95% BI: 13,0, 66,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 44 meter, 95% BI: 19,7, 69,0) bij die patiënten die alleen 40 mg tadalafil kregen ($n = 37$).

De verhouding patiënten met verbetering in WHO functionele klasse in week 16 was gelijk in de tadalafil 40 mg- en de placebogroep (23% versus 21%). De incidentie van klinische verslechtering in week 16 bij patiënten behandeld met tadalafil 40 mg (5%; 4 van de 79 patiënten) was minder dan bij placebo (16%; 13 van de 82 patiënten). Veranderingen in de Borg dyspneu score waren klein en niet significant bij zowel placebo als tadalafil 40 mg.

Daarnaast werden, vergeleken met placebo, verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): fysiek functioneren, rolbeperking door fysiek probleem, lichamelijke pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit en sociaal functioneren. Geen verbeteringen werden waargenomen in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): emotionele en geestelijke gezondheid. In vergelijking met placebo werden verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de VS en VK scores van EuroQol (EQ-5D), omvattende mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie componenten en in de visuele analoge schaal (VAS).

Cardiopulmonale hemodynamica werd uitgevoerd bij 93 patiënten. Tadalafil 40 mg verhoogde het hartminuutvolume (0,6 l/min) en verminderde de pulmonale arteriële bloeddruk (-4,3 mm Hg) en pulmonale vasculaire resistentie (-209 dyn.s/cm⁵) vergeleken met de uitgangswaarde ($p < 0,05$). Echter analyses achteraf toonden aan dat veranderingen van de uitgangswaarde in cardiopulmonale hemodynamische parameters voor de tadalafil 40 mg behandelgroep niet significant verschilden vergeleken met placebo.

Langetermijnbehandeling

357 patiënten van de placebogecontroleerde studie zijn begonnen met een lange termijn extensie studie. Hiervan zijn 311 patiënten behandeld met tadalafil gedurende ten minste 6 maanden en 293 gedurende 1 jaar (mediane blootstelling 365 dagen: variërend van 2 dagen tot 415 dagen). Voor die patiënten voor wie er gegevens zijn is het overlevingspercentage na 1 jaar 96,4%. Daarenboven blijkt de 6 minuten loopafstand en de WHO functionele klasse status stabiel te zijn bij diegenen die gedurende 1 jaar met tadalafil behandeld zijn.

Tadalafil 20 mg gaf na toediening bij gezonde individuen ten opzichte van placebo geen significant verschil in systolische en diastolische bloeddruk bij achteroverliggende houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 1,6/0,8 mm Hg), systolische en diastolische bloeddruk bij staande houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 0,2/4,6 mm Hg) en geen significante verandering in de hartslag.

In een studie waarbij het effect van tadalafil op het gezichtsvermogen werd onderzocht, werd geen verslechtering van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruik makend van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Deze bevinding is verenigbaar met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische onderzoeken zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld ($< 0,1\%$).

Er zijn drie onderzoeken uitgevoerd bij mannen om het mogelijk effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg tadalafil (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze onderzoeken zijn afnamen waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Pediatrische patiënten

Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen

In totaal werden 35 pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar met PAH aanvullend behandeld in een onderzoek (H6D-MC-LVHV) van 2 termijnen (in aanvulling op de huidige endotheline-receptorantagonist van de patiënt) om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van tadalafil te beoordelen. In de dubbelblinde termijn van 6 maanden (termijn 1) kregen 17 patiënten tadalafil en 18 patiënten kregen placebo.

De dosering tadalafil werd toegediend op basis van het gewicht van de patiënt tijdens het screeningsbezoek. De meerderheid van de patiënten (25 [71,4%]) was ≥ 40 kg en kreeg 40 mg, en de overige patiënten (10 [28,6%]) wogen ≥ 25 kg tot < 40 kg en kregen 20 mg. Er waren 16 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten in dit onderzoek; de gemiddelde leeftijd voor de totale populatie was 14,2 jaar (variërend van 6,2 tot en met 17,9 jaar). Er waren geen patiënten met een leeftijd van < 6 jaar ingeschreven in het onderzoek. Oorzaken van pulmonale arteriële hypertensie waren overwegend IPAH (74,3%) en PAH geassocieerd met aanhoudende of terugkerende pulmonale hypertensie na herstel van een aangeboren systemische shunt die leidde tot een pulmonale shunt (25,7%). De meerderheid van de patiënten behoorde tot WHO functionele klasse II (80%).

Het primaire doel van termijn 1 was om de werkzaamheid van tadalafil te beoordelen in vergelijking met placebo bij het verbeteren van 6MWD (loopafstand in 6 minuten) vanaf baseline tot week 24, zoals beoordeeld bij patiënten was de LS gemiddelde (standaardfout: SE) verandering van baseline tot 24 weken in 6MWD 60 meter (SE: 20,4) voor tadalafil en 37 meter (SE: 20,8) voor placebo.

Daarnaast werd bij pediatrische patiënten met een leeftijd van ≥ 2 jaar tot < 18 jaar met PAH ook een blootstellingsresponsmodel (ER, *exposure-response*) gebruikt om de 6MWD te voorspellen. Dit was gebaseerd op de blootstelling van pediatrische patiënten na 20 of 40 mg dagelijkse doseringen die bepaald zijn met behulp van een populatiefarmacokinetisch model en een geaccepteerd ER-model voor volwassenen (H6D-MC-LVGY). Het model toonde gelijkenis van respons tussen de door het model voorspelde en de daadwerkelijk waargenomen 6MWD bij pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar in het onderzoek H6D-MC-LVHV.

Er waren geen bevestigde gevallen van klinische verslechtering in beide behandelingsgroepen tijdens termijn 1. Het percentage patiënten met verbetering in functionele WHO-klasse van baseline tot week 24 was 40% in de tadalafilgroep vergeleken met 20% in de placebogroep. Daarnaast werd er ook een positieve trend van potentiële werkzaamheid waargenomen in de tadalafilgroep in vergelijking met de placebogroep in metingen, zoals NT-Pro-BNP (behandelingsverschil: -127,4; 95%-BI: -247,05 tot -7,80), echocardiografische parameters (TAPSE: behandelingsverschil 0,43; 95%-BI: 0,14 tot 0,71; linkerventrikel EI-systolisch: behandelingsverschil -0,40; 95%-BI: -0,87 tot 0,07; linkerventrikel EI-diastolisch: behandelingsverschil -0,17; 95%-BI: -0,43 tot 0,09; 2 patiënten met gemelde pericardiale effusie uit de placebogroep en geen uit de tadalafil groep), en CGI-I (verbeterd in tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

Gegevens uit de langetermijn extensie

In totaal gingen 32 patiënten uit het placebo-gecontroleerde onderzoek (H6D-MC-LVHV) de open-label extensietermijn van 2 jaar in (termijn 2), waarbij alle patiënten tadalafil kregen in de juiste gewichtscohort-gerelateerde dosering. Het primaire doel van termijn 2 was om de veiligheid van tadalafil op langetermijn te beoordelen.

In totaal hebben 26 patiënten de follow-up voltooid. Er zijn geen nieuwe veiligheidsmeldingen waargenomen gedurende deze periode. Vijf patiënten ervoeren klinische verslechtering; 1 had nieuwe syncope, 2 hadden een verhoging van de endotheel-receptorantagonist dosering, 1 had een toevoeging van nieuwe gelijktijdige therapie specifiek voor PAH en 1 was opgenomen in het ziekenhuis vanwege PAH-progressie. WHO-functionele klasse werd gehandhaafd of verbeterd bij de meeste patiënten aan het einde van termijn 2.

Farmacodynamische effecten bij kinderen met een leeftijd van < 6 jaar

Vanwege beperkte beschikbaarheid van farmacodynamische uitkomsten en het ontbreken van een geschikt en goedgekeurd klinisch eindpunt bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de werkzaamheid in deze populatie geëxtrapoleerd op basis van vergelijking van de blootstelling met die van de doseringen zoals die effectief zijn bij volwassenen.

De dosering en werkzaamheid van Talmanco zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Duchenne spierdystrofie

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep ($p=0,307$) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg/kg-groep ($p = 0,538$). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD patiënten die corticosteroïden krijgen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat tabletten en orale suspensie van Talmanco bio-equivalent zijn op basis van AUC (0- ∞) in nuchtere toestand. De t_{max} van de orale suspensie is ongeveer 1 uur later dan die van de tabletten, maar het verschil werd niet als klinisch relevant beschouwd. Hoewel de tabletten met of zonder voedsel kunnen worden ingenomen, moet de orale suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt.

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 4 uur na toediening. Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat Talmanco-tabletten en orale suspensie bio-equivalent zijn gebaseerd op AUC (0- ∞). De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil filmomhulde tabletten wordt niet door voedsel beïnvloed, dus de tadalafil-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie van tadalafil orale suspensie is niet onderzocht; daarom moet tadalafil suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie. Voor kinderen

werd tadalafil gedoseerd in klinische onderzoeken en postmarketingonderzoeken, waarbij er geen rekening is gehouden met voedsel zonder veiligheidsoverwegingen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 l bij steady state, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94% van tadalafil gebonden aan eiwitten.

De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis wordt aangetroffen in het ejaculaat van gezonde individuen.

Biotransformatie

Tadalafil wordt voornamelijk door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 isovorm gemetaboliseerd. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcatechol glucuronide. Deze metaboliet is ten minste 13.000 maal minder krachtig voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16 uur bij gezonde vrijwilligers.

Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de faeces (gemiddeld 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (gemiddeld 36% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tadalafil (AUC) nam bij gezonde individuen over een doseringsbereik van 2,5 tot 20 mg proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 en 40 mg is een toename in blootstelling waargenomen die minder dan proportioneel is.

Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg een maal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

Populatiefarmacokinetiek

Bij patiënten met pulmonale hypertensie die niet gelijktijdig bosentan kregen, was de gemiddelde blootstelling aan tadalafil bij steady state na 40 mg 26% hoger vergeleken met die van gezonde vrijwilligers. Er waren geen klinisch relevante verschillen in C_{max} vergeleken met gezonde vrijwilligers. De resultaten duiden op een lagere klaring van tadalafil bij patiënten met pulmonale hypertensie vergeleken met gezonde vrijwilligers.

Overige speciale patiëntencategorieën

Ouderen

Gezonde oudere individuen (65 jaar en ouder) hadden een verminderde klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) ten opzichte van gezonde individuen met een leeftijd van 19 tot en met 45 jaar na een dosis van 10 mg. Dit leeftijdseffect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierfunctiestoornis

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de C_{max} 41% hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen.

Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het gebrek aan de mogelijkheid de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil aan deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met diabetes

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij patiënten met diabetes was gemiddeld 19% lager dan de AUC-waarde bij gezonde individuen na een dosis van 10 mg. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen doseringsaanpassingen.

Ras

Farmacokinetische studies hebben individuen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd.

Geslacht

Bij gezonde vrouwelijke en mannelijke individuen zijn na enkelvoudige en meervoudige doses van tadalafil geen klinisch relevante verschillen in blootstelling waargenomen. Een dosisaanpassing wordt niet gebillijkt.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens van 36 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot < 18 jaar met PAH had het lichaamsgewicht geen invloed op de klaring van tadalafil; de AUC-waarden bij alle pediatrische gewichtsgroepen zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten bij dezelfde dosering. Lichaamsgewicht bleek te voorspellen wat de piekblootstelling bij kinderen was; vanwege dit gewichtseffect is de dosering 20 mg per dag voor pediatrische patiënten ≥ 2 jaar en met een gewicht van < 40 kg, en zal de $C_{\max}$ naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van pediatriche patiënten ≥ 40 kg die 40 mg per dag innemen. De $T_{\max}$ van de tabletformulering werd geschat op ongeveer 4 uur en was onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De halfwaardetijd van tadalafil werd geschat op 13,6 tot 24,2 uur voor een bereik van 10 tot 80 kg in lichaamsgewicht en vertoonde geen klinisch relevante verschillen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen. Bij honden die dagelijks tadalafil kregen gedurende 6 tot 12 maanden met doses van 25 mg/kg/dag (en resulterend in ten minste een drie maal hogere blootstelling [bereik 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair

epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden.
Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Povidon (K-25)
Natriumlaurylsulfaat
Poloxameer 188
Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose (PH 101)
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose (2910/15 mPa s) (E464)
Titaandioxide (E171)
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-Alu blisterverpakkingen in een doos met 28 of 56 filmomhulde tabletten.

PVC/PE/PVDC-Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in een doos met 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN

Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2017

Datum van laatste verlenging: 09 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongarije

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend :

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Talmanco 20 mg, filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Talmanco 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Talmanco 20 mg, filmomhulde tabletten
tadalafil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatis Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Talmanco 20 mg, filmomhulde tabletten tadalafil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Talmanco en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Talmanco en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Talmanco bevat de werkzame stof tadalafil.

Talmanco is bestemd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen van 2 jaar en ouder.

Het behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodiësterase type 5 (PDE5) remmers worden genoemd, die werkzaam zijn door de bloedvaten rond uw longen te helpen ontspannen, waardoor de bloedstroom in uw longen wordt verbeterd. Het resultaat hiervan is een verbeterd vermogen om lichamelijke inspanning te verrichten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt nitraat in een of andere vorm zoals amylnitriet gebruikt bij de behandeling van pijn op de borst. Er is aangetoond dat tadalafil de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U heeft ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad – een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog” (niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden, NAION).
- U heeft in de afgelopen 3 maanden een hartaanval gehad.
- U heeft een lage bloeddruk.
- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals Talmanco, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt, als u:

- enige vorm van hartproblemen heeft anders dan uw pulmonale hypertensie;
- problemen met uw bloeddruk heeft;
- een erfelijke oogziekte heeft;
- een afwijking van de rode bloedcellen heeft (sikkelcelanemie);
- beenmergkanker heeft (multipel myeloom);
- bloedcelkanker heeft (leukemie);
- welke misvorming van uw penis dan ook heeft of ongewilde of aanhoudende erecties die langer dan 4 uur duren;
- een ernstig leverprobleem heeft;
- een ernstig nierprobleem heeft.

Als u plotseling minder goed of helemaal niet meer kan zien, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u Talmanco gebruikt, stop dan met het gebruik van Talmanco en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies is na het gebruik van tadalafil bij een aantal patiënten waargenomen. Hoewel het niet bekend is of deze gevallen direct aan tadalafil te wijten zijn, moet u contact opnemen met uw arts zodra u plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies opmerkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat dit niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Talmanco nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem Talmanco NIET in als u al nitraten gebruikt.

Sommige geneesmiddelen kunnen door Talmanco beïnvloed worden of zij kunnen beïnvloeden hoe goed Talmanco werkt. Vertel het uw arts of apotheker als u het volgende reeds gebruikt:

- bosentan (een andere behandeling voor pulmonale arteriële hypertensie);
- nitraten (voor pijn op de borst);
- alfablokkers gebruikt om hoge bloeddruk of prostaatproblemen te behandelen;
- riociguat;
- rifampicine (om bacteriële infecties te behandelen);
- ketoconazol tabletten (om schimmelinfecties te behandelen);
- ritonavir (voor HIV behandeling);
- tabletten voor erectiestoornissen (PDE5-remmers).

Waarop moet u letten met alcohol?

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u Talmanco heeft ingenomen of van plan bent dat in te nemen, vermijd dan overmatig drinken (meer dan 5 glazen alcohol), omdat dit de kans op duizeligheid bij het opstaan verhoogt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik dit middel niet als u zwanger bent, tenzij dat strikt noodzakelijk is en u dit heeft besproken met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u deze tabletten gebruikt, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel bij de mens in de borstvoeding opgenomen wordt. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Bij behandeling van honden is gebleken dat zij een verminderde hoeveelheid sperma in de zaadballen ontwikkelen. Bij enkele mannen is een vermindering van het sperma waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten tot onvruchtbaarheid leiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op dit geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

Talmanco bevat lactose en natrium

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Talmanco wordt geleverd als tablet van 20 mg. Slik de tablet(ten) in hun geheel door met water. De tablet(ten) kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Hoge bloeddruk in de slagaderen van de longen (pulmonale arteriële hypertensie) bij volwassenen

De gebruikelijke dosering is twee 20 mg tabletten eenmaal daags. U dient beide tabletten tegelijkertijd, achter elkaar in te nemen. Als u lichte of matige lever- of nierproblemen heeft, kan uw arts u adviseren om slechts één 20 mg tablet per dag in te nemen.

Hoge bloeddruk in de slagaderen van de longen (pulmonale arteriële hypertensie) bij kinderen (van 2 jaar en ouder) met een gewicht van ten minste 40 kg

De aanbevolen dosering is eenmaal daags twee tabletten van 20 mg. Beide tabletten moeten tegelijkertijd worden ingenomen, achter elkaar. Als u een lichte of matige lever- of nieraandoening heeft, kan uw arts u adviseren om slechts één tablet van 20 mg per dag in te nemen.

Hoge bloeddruk in de slagaderen van de longen (pulmonale arteriële hypertensie) bij kinderen (van 2 jaar en ouder) die minder dan 40 kg wegen

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet van 20 mg. Als u een lichte of matige lever- of nieraandoening heeft, kan uw arts u adviseren om eenmaal daags 10 mg in te nemen.

Andere vorm(en) van dit geneesmiddel kunnen beter geschikt zijn voor kinderen; neem contact op met uw arts of apotheker

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het uw arts of ga direct naar een ziekenhuis als u of iemand anders meer tabletten inneemt dan zou moeten. Neem het geneesmiddel of de verpakking met u mee. Het kan zijn dat u een van de bijwerkingen krijgt die in rubriek 4 staan.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw dosis in zodra u daaraan denkt als dat binnen de 8 uur is waarin u uw dosering had moeten nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van uw tabletten, tenzij uw arts anders adviseert.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het gebruik van dit middel en zoek direct medische hulp:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- allergische reacties waaronder huiduitslag.
- pijn op de borst – gebruik geen nitraten, maar roep onmiddellijk medische hulp in.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- priapisme, een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie na gebruik van dit middel. Als u een dergelijke erectie heeft die 4 uur lang onophoudelijk voortduurt, moet u direct contact opnemen met een arts.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- plotseling verlies van het zicht.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht.

Andere gemelde bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn;
- blozen, verstopte neus, verstopte bijholte;
- misselijkheid, spijsverteringsstoornis (waaronder buikpijn of onaangenaam gevoel in de buik);
- spierpijn, rugpijn en pijn in de armen en benen (waaronder onaangenaam gevoel in de armen en benen).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- wazig zien;
- lage bloeddruk;
- neusbloeding;
- braken;
- toename van of abnormale vaginale bloeding;
- zwelling van het gezicht;
- zuurbranden;
- migraine;
- onregelmatige hartslag;
- flauwvallen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- stuipen;
- voorbijgaand geheugenverlies;
- bulten;
- overmatig zweten;
- bloeding van de penis;
- aanwezigheid van bloed in het sperma en/of in de urine;
- hoge bloeddruk;
- snelle hartslag;
- plotselinge hartdood;
- oorsuizen.

PDE5-remmers worden ook gebruikt voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen. Enkele bijwerkingen zijn **zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers) gemeld:

- gedeeltelijke, tijdelijke of permanente afname of verlies van zicht in een of beide ogen en een ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht of de keel veroorzaakt. Plotselinge afname of verlies van gehoor is ook gemeld.

Enkele bijwerkingen zijn gemeld bij mannen die tadalafil gebruikten voor de behandeling van erectiestoornissen. Deze bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken voor pulmonale arteriële hypertensie en de frequentie ervan is daarom **niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, hartaanval en beroerte.

Sommige andere bijwerkingen die zelden voorkwamen bij mannen die tadalafil gebruikten en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:

- Vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

De meeste van de mannen, maar niet alle, van wie een snelle hartslag, onregelmatige hartslag, hartaanval, beroerte en plotselinge hartdood werd gemeld, hadden al hartproblemen voordat ze tadalafil innamen. Het is niet mogelijk vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met tadalafil.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het doosje en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.
- De andere stoffen in de tablet kern zijn: povidon, natriumlaurylsulfaat, poloxameer 188, watervrije lactose (zie rubriek 2 “Talmanco bevat lactose en natrium”), microkristallijne cellulose (PH 101), croscarmellose natrium, colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat. De film-coating bevat lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Talmanco bevat lactose en natrium”), hypromellose (E464), titaandioxide (E171) en triacetine.

Hoe ziet Talmanco eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een witte, ronde, aan beide kanten bolle filmomhulde tablet met afgeschuinde rand gemerkt met “M” aan de ene kant van de tablet en “TA20” aan de andere kant.

Dit geneesmiddel is verkrijgbaar in een blisterverpakking met 28 of 56 tabletten en in geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikanten

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongarije

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).