

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 29,74 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

En lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett ($5,1 \pm 0,3$ mm) merket "M" på den ene siden av tablett og "TL over 1" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Tadalafil Mylan er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

Generelt er anbefalt dose av tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes.

Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av tadalafil (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose tadalafil være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg. Et daglig doseringsregime er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. (Se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose tadalafil er 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke tadalafil i den pediatriske populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Mylan er tilgjengelig som 2,5, 5, 10 og 20 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Tadalafil skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes.

Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga av non-arteriell iskemisk fremre optikusneuropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Mylan

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerte problemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om tadalafil har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til tadalafil, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling, bør hensiktsmessig klinisk vurdering ta hensyn til en mulig dosejustering av blodtrycksbehandlingen.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa1-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere historie med hørselstap) bør pasienter rådes til å slutte å ta tadalafil og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt lever-og nyrefunksjon

Økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, medfører at daglig dosering av tadalafil ikke er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risikoer før en eventuell Tadalafil Mylan-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av tadalafil til pasienter som anvender potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itrakonazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafileksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om å ikke ta Tadalafil Mylan i slike kombinasjoner.

Laktoseinnhold

Tadalafil Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Tadalafil Mylan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, se nedenfor. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet

tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4). Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensial for legemiddelinteraksjoner mediert av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekt av nitrater. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med tadalafil (2,5 mg – 20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtrykksreduserende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadafils evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin-II reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, beta-blokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin-II reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok multiple antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling relaterte seg til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil er vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan ventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene 3 timer etter ko-administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av Cytokrom P450

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller aktivering av clearance av legemidler som metaboliseres ved isoformene av CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller aktiverer CYP450 isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil Mylan er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Mylan ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Mylan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon har blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på tadalafil før bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkninger hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, rygg smerter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose tadalafil. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med tadalafil tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspnè, neseblødning		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson- syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹ , Perifere ødemer Tretthet	Ansiktsødem ² , Plutselig hjertedød ^{1,2}	

(1) De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en lett forhøyet insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG- forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år er begrenset. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov til behandling av erektil dysfunksjon, ble diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til behandling av benign prostatahyperplasi, ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer ereksjon. Tadalafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter

In vitro studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4 enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene.

Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent for PDE5 enn til PDE7 gjennom PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter som var hjemme for å definere tidsrammen for responsiviteten til tadalafil ved behov. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter dosering, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter dosering.

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil 10 mg på spermatogenesis (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt

daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig ble initielt undersøkt i 3 kliniske studier med 853 pasienter, inkludert pasienter i varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for tadalafil 5 mg og 50 % for tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling henholdsvis 41 og 46 % for tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse 3 studiene var respondere til tidligere behandling ved behov med PDE5-inhibitorer. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-inhibitorer randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk tadalafil sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

En 12 ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade, viste signifikant bedring av erektil dysfunksjon vist ved gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling. Av pasientene med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) viste 48 % bedring, sammenlignet med 17 % for placebo.

Pediatrisk populasjon

I en studie av pediatriske pasienter med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7–14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien inkluderte en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: Iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker 51,0 meter (m) i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende Paediatric Investigation Plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås etter en mediantid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan tadalafil tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved Cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i fæces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken for tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dose. Over et doseringsområde på fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 døgn med dosering én gang daglig.

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos individer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nyresvikt

I kliniske farmakologistudier blant personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkelt dose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var $C_{\max}$ 41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Leversvikt

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten til tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Det foreligger ikke data for administrasjon av daglig dosering tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning av tadalafil til daglig bruk bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege.

Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri
Poloksamer 188
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (pH101)
Povidon (K-25)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul (E172)
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC-Alu-blisterpakninger

Pakningsstørrelser på 28 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/961/008

EU/1/14/961/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2014

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 59,48 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

En lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett ($6,3 \pm 0,3$ mm) merket "M" på den ene siden av tablett og "TL over 2" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt ved erektil dysfunksjon.

Behandling av tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos voksne menn.

Tadalafil Mylan er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Erektil dysfunksjon hos voksne menn

Generelt er anbefalt dose av tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes. Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av tadalafil (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose tadalafil være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Benign prostatahyperplasi hos voksne menn

Anbefalt dose er 5 mg, tatt til omtrent samme tid hver dag med eller uten mat. For voksne menn som behandles for både benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon er anbefalt dose også 5 mg tatt til omtrent samme tid hver dag. pasienter som ikke tåler tadalafil 5 mg til behandling av benign prostatahyperplasi bør vurdere alternativ behandling siden effekten av tadalafil 2,5 mg for behandling av benign prostatahyperplasi ikke er vist.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er maksimal anbefalt dose 10 mg for ved behovbehandling.

Et daglig doseringsregime på 2,5 eller 5 mg tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Ved behovsbehandling av erektil dysfunksjon med tadalafil er anbefalt dose tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Daglig doseringsregime av tadalafil til behandling av både erektil dysfunksjon og benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke tadalafil i den pediatriske populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Mylan er tilgjengelig som 2,5, 5, 10 og 20 mg filmdrasjerte tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat. (se pkt. 4.5).

Tadalafil skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes. Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga av non-arteriell iskemisk fremre optikusneuropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Mylan

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling iverksettes.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt 4.3).

Før behandlingen av benign prostatahyperplasi med tadalafil startes bør pasienten undersøkes for å utelukke prostatakreft. Kardiovaskulær status bør vurderes nøye (se pkt. 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om tadalafil har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostatektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære hendelser inkludert myokardinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitorisk iskemisk anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller i kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til tadalafil, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Tadalafil kan indusere blodtrykksfall hos pasienter som samtidig tar antihypertensive legemidler. Ved oppstart av daglig tadalafilbehandling, bør hensiktsmessig klinisk vurdering ta hensyn til en mulig dosejustering av blodtrykksbehandlingen.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa1-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere historie med hørselstap) bør pasienter rådes til å slutte å ta tadalafil og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Økt tadalafil-eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved hjelp av dialyse, medfører at daglig dosering av tadalafil ikke er anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Daglig doseringsregime til behandling av enten erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risikoer før en eventuell Tadalafil Mylan-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av tadalafil til pasienter som anvender potente CYP3A4- inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafil-eksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om å ikke ta Tadalafil Mylan i slike kombinasjoner.

Laktoseinnhold

Tadalafil Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Tadalafil Mylan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil, se nedenfor. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes helt.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 15 % relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i C_{max} . Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil (se pkt. 4.4). Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiner (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensiale for legemiddelinteraksjoner mediert av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekt av nitrater. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med tadalafil (2,5 mg – 20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtryksreduserende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadalafils evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin-II reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, beta-blokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin-II reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok multiple antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling relaterte seg til graden av blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil er vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan ventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene 3 timer etter ko-administrering med alkohol. Alkoholen ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av Cytokrom P450

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller aktivering av clearance av legemidler som metaboliseres ved isoformene av CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller aktiverer CYP450 isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet graviditet og amming

Tadalafil Mylan er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt 5.3). Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Mylan ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Mylan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon har blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på tadalafil før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkninger hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, rygg smerter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose tadalafil. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med tadalafil tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Hypersensitivitet-sreaksjoner	Angioødem ²	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspnø, neseblødning		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson-syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹ , Perifere ødemer Tretthet	Ansiktsødem ² , Plutselig hjertedød ^{1, 2}	

(1) De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en lett forhøyet insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG- forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år er begrenset. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov til behandling av erektil dysfunksjon, ble diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til behandling av benign prostatahyperplasi, ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer ereksjon. Ved behandling av erektil dysfunksjon har tadalafil ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Effekten av PDE5-hemming av cGMP konsentrasjonen i corpus cavernosum er også observert på glatt muskulatur i prostata, blæren og deres vaskulære tilførsel. Den vaskulære relaksasjonen øker blodgjennomstrømningen. Dette kan være virkningsmekanismen for symptomreduksjon ved benign prostatahyperplasi. Det er mulig at disse vaskulære effektene suppleres med hemming av blærens afferente nerveaktivitet og relaksering av glatt muskulatur i prostata og i blæren.

Farmakodynamiske effekter

In vitro studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene.

Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (<0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil 10 mg på spermatogenesis (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Erektile dysfunksjoner

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 menn i hverdagsituasjon for å definere tidsrammen for responsiviteten ved behovsbehandling med tadalafil. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter behandling, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter behandling.

I en 12 ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade viste tadalafil signifikant bedring av erektil dysfunksjon. Dette resulterte i en gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling hos pasientene med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) på 48 % bedring sammenlignet med 17 % for placebo.

3 kliniske studier ble initielt gjennomført med tadalafil i doser på 2,5, 5 og 10 mg tatt én gang daglig hos 853 pasienter, inkludert pasienter i varierende alder (21-82 år), varierende etnisk bakgrunn, varierende grad av erektil dysfunksjon (mild, moderat, alvorlig) og varierende etiologi. I de 2 primære effektstudiene av hele populasjonen var gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk 57 og 67 % for tadalafil 5 mg og 50 % for tadalafil 2,5 mg sammenlignet med 31 og 37 % for placebo. I studien hos pasienter med erektil dysfunksjon som følge av diabetes, var gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling henholdsvis 41 og 46 % for tadalafil 5 mg og 2,5 mg, sammenlignet med 28 % for placebo. De fleste pasienter i disse 3 studiene var respondere til tidligere behandling ved behov med PDE5-inhibitorer. I en senere studie ble 217 pasienter som var behandlingsnaive til PDE5-inhibitorer randomisert til tadalafil 5 mg én gang daglig versus placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 68 % for pasienter som fikk tadalafil sammenlignet med 52 % for pasienter som fikk placebo.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil ble studert i 4 kliniske studier med 12 ukers varighet og over 1500 pasienter med tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi. Bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med tadalafil 5 mg i de fire studiene var -4,8, -5,6, -6,1 og -6,3 sammenlignet med -2,2, -3,6, -3,8 og -4,2 med placebo. Bedringene i total internasjonal prostata symptomscore inntraff allerede i første behandlingsuke. I én av studiene som også inkluderte tamsulosin 0,4 mg som en aktiv komparator, var bedringen i total internasjonal prostata symptomscore med tadalafil 5 mg, tamsulosin og placebo henholdsvis -6,3, -5,7 og -4,2.

En av studiene vurderte bedring av erektil dysfunksjon og tegn og symptomer på benign prostatahyperplasi hos pasienter med begge tilstandene. Bedringene i erektil funksjon på den internasjonale skalaen for erektil funksjon og total internasjonal prostata symptomscore i denne studien var henholdsvis 6,5 og -6,1 for tadalafil 5 mg sammenlignet med 1,8 og -3,8 for placebo. Gjennomsnittlig per-individ andel av vellykkede samleieforsøk var 71,9 % for tadalafil 5 mg sammenlignet med 48,3 % for placebo.

Opprettholdelse av effekten ble vurdert i open label-forlengelsen av en av studiene og viste at bedringen i total internasjonal prostata symptomscore sett ved uke 12 vedvarte i opptil ytterligere 1 år med tadalafil 5 mg.

Pediatrisk populasjon

I en studie av pediatriske pasienter med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7–14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien inkluderte en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: Iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker 51,0 meter (m) i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende Paediatric Investigation Plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås etter en mediantid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan tadalafil tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved Cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken for tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dose. Over et doseringsområde på fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 døgn med dosering én gang daglig.

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos individer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nyresvikt

I kliniske farmakologistudier blant personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafil eksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var C_{max} 41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Leversvikt

Tadalafil eksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten til tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Det foreligger ikke data for administrasjon av daglig dosering tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. En eventuell forskrivning av tadalafil til daglig bruk bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risikoer fra den forskrivende lege.

Pasienter med diabetes

Tadalafil eksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri
Poloksamer 188
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (pH101)
Povidon (K-25)
Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat,
Hypromellose (E464),
Titandioksid (E171),
Jernoksid gul (E172),
Triacetin,

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC-Alu-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser på 14, 28 30, 56, 84 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2014

Dato for siste fornyelse: 31. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte.
Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 118,96 mg laktose.

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 237,92 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

En lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett ($8,1 \pm 0,3$ mm) merket "M" på den ene siden av tablett og "TL3" på den andre siden.

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

En lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett ($10,7 \pm 0,3$ mm) merket "M" på den ene siden av tablett og "TL4" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at tadalafil skal ha effekt.

Tadalafil Mylan er ikke indisert for bruk hos kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

Generelt er anbefalt dose av tadalafil 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Hos pasienter hvor 10 mg tadalafil ikke gir tilstrekkelig effekt, kan 20 mg forsøkes. Legemidlet kan tas minst 30 minutter før seksuell aktivitet.

Maksimal dosering er én gang daglig.

Tadalafil 10 og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig dosering.

For pasienter som forventer en regelmessig bruk av tadalafil (for eksempel minst 2 ganger ukentlig), kan en daglig dosering med laveste dose tadalafil være hensiktsmessig, avhengig av pasientens valg og legens vurdering.

Hos disse pasientene er anbefalt dose 5 mg én gang daglig, tatt til omtrent samme tid på dagen. Basert på individuell tolerabilitet kan dosen reduseres til 2,5 mg daglig.

Hensiktsmessigheten av et vedvarende daglig doseringsregime bør vurderes regelmessig.

Spesielle populasjoner

Eldre menn

Dosejustering er ikke påkrevet hos eldre pasienter.

Menn med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 10 mg maksimal anbefalt dose. Et daglig doseringsregime er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. (se pkt. 5.2).

Menn med nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose tadalafil er 10 mg tatt før forventet seksuell aktivitet, og med eller uten mat. Det er begrensede kliniske sikkerhetsdata for tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daglig doseringsregime er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og en eventuell forskrivning bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risikoer fra den forskrivende lege. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Menn med diabetes

Dosejustering er ikke påkrevet hos diabetikere.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke tadalafil i den pediatriske populasjonen med hensyn til behandling av erektil dysfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg filmdrasjerte tabletter kan ikke deles og bør svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat. (Se pkt. 4.5).

Tadalafil skal ikke brukes hos menn med hjertelidelse der seksuell aktivitet ikke tilrådes.

Legen skal vurdere potensiell risiko for hjerteproblemer som følge av seksuell aktivitet hos pasienter med kjent kardiovaskulær lidelse.

Følgende grupper av pasienter med kardiovaskulære lidelser har ikke vært inkludert i de kliniske utprøvingene og bruk av tadalafil er derfor kontraindisert:

- pasienter med hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dager,
- pasienter med ustabil angina eller angina som har oppstått under samleie,
- pasienter med hjertesvikt gradert som New York Heart Association klasse II eller høyere i løpet av de siste 6 måneder,
- pasienter med ukontrollerte arytmier, hypotensjon (<90/50 mm Hg), eller ukontrollert hypertensjon,
- pasienter som har hatt slag i løpet av de siste 6 måneder.

Tadalafil er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga av non-arteriell iskemisk fremre optikusneuropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatcyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Tadalafil Mylan

Opptak av anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon og mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Før oppstart av noen form for behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere kardiovaskulær status hos pasientene ettersom det er knyttet en viss risiko for hjerteproblemer til seksuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterende egenskaper som gir svakt og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 5.1) og potenserer dermed den hypotensive effekt av nitrater (se pkt. 4.3).

Evaluerings av erektil dysfunksjon bør omfatte utredning av eventuelle underliggende årsaker og identifisering av hensiktsmessig behandling som følge av en medisinsk vurdering. Det er ikke kjent om tadalafil har effekt hos pasienter som har gjennomgått bekkenkirurgi eller radikal prostektomi (ikke nervebevarende).

Kardiovaskulære forhold

Alvorlige kardiovaskulære episoder, inkludert hjerteinfarkt, plutselig hjertedød, ustabil angina pectoris, ventrikkelarytmi, slag og transitoriske iskemiske anfall, brystmerter, palpitasjoner og takykardi har forekommet ved bruk enten etter markedsføring og/eller under kliniske studier. Mesteparten av pasientene som opplevde noe av dette hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Man kan likevel uansett ikke definitivt fastslå om disse episodene er direkte relatert til disse risikofaktorene, til tadalafil, til seksuell aktivitet eller en kombinasjon av disse eller andre faktorer.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa1-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er ikke anbefalt.

Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle

pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3).

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon og tidligere historie med hørselstap) bør pasienter rådes til å slutte å ta tadalafil og straks søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger begrensede kliniske sikkerhetsdata for en-dose administrasjon av tadalafil hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). Foreskrivende lege bør foreta en grundig individuell evaluering av fordeler og risikoer før en eventuell Tadalafil Mylan-forskrivning.

Priapisme og anatomisk deformasjon av penis

Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformasjon av penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av tadalafil til pasienter som anvender potente CYP3A4-inhibitorer (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol og erytromycin) fordi det er observert en økt tadalafileksponering (AUC) ved en kombinasjon av disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Tadalafil og annen behandling av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon har ikke vært undersøkt. Pasientene bør derfor informeres om å ikke ta Tadalafil Mylan i slike kombinasjoner.

Laktoseinnhold

Tadalafil Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Tadalafil Mylan inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier ble gjort med 10 mg og/eller 20 mg tadalafil. For studiene der kun 10 mg ble benyttet, kan klinisk relevante interaksjoner ved høyere doser ikke utelukkes.

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. En selektiv hemmer av CYP3A4, ketokonazol (200 mg daglig), doblet tadalafil (10 mg) eksponeringen (AUC) og økte $C_{\max}$ med 15 % relativt til AUC og $C_{\max}$ verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) og økte $C_{\max}$ med 22 %. Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), en proteasehemmer med inhiberende effekt på CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet tadalafil (20 mg) eksponeringen (AUC) uten endringer i $C_{\max}$. Selv om spesifikke interaksjoner ikke er studert, skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre proteasehemmere, som saquinavir, og andre CYP3A4 hemmere, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol og grapefruktjuice, fordi dette forventes å øke plasmakonsentrasjon av tadalafil. Hyppighet av bivirkninger nevnt i pkt. 4.8 kan således øke.

Transportproteiner

Transportproteiners (f.eks. p-glykoprotein) rolle ved fordeling av tadalafil er ikke kjent. Det er derfor et potensiale for legemiddelinteraksjoner medierte av inhibering av transportproteiner.

Cytokrom P450-indusere

Et CYP3A4-induserende stoff, rifampicin, reduserte tadalafil AUC med 88 % relativt til AUC-verdiene for tadalafil alene (10 mg). Denne reduserte eksponeringen kan forventes å nedsette effekten av tadalafil, graden av redusert effekt er ukjent. Det kan forventes at samtidig administrasjon av andre CYP3A4-indusere som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin også kan senke plasmakonsentrasjonen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andre legemidler

Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekt av nitrater. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Basert på resultatene fra en klinisk studie hvor 150 individer ble gitt 20 mg tadalafil i 7 dager og 0,4 mg sublingual nitroglyserin til forskjellige tider, varte denne interaksjonen i mer enn 24 timer og den var ikke detekterbar 48 timer etter siste tadalafildose. Dersom en pasient som har fått enhver dosering med tadalafil (2,5 mg-20 mg) trenger livreddende behandling med nitrater, bør det derfor ha gått minst 48 timer før nitrat-behandlingen igangsettes. Ved slike tilfeller bør nitrater kun administreres under tett medisinsk oppfølging og hensiktsmessig hemodynamisk monitorering.

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig og 20 mg som enkeltdose) øker signifikant den blodtryksreduserende effekten av alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan gi symptomer som inkluderer synkope. Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin. Imidlertid skal forsiktighet utvises ved bruk av tadalafil hos pasienter som behandles med alfablokkere, spesielt hos eldre. Behandling skal startes med laveste mulig dose med gradvis opptrapping.

Tadafils evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler er undersøkt, deriblant kalsiumantagonister (amlodipin), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (enalapril), betablokkere (metoprolol), tiazider (bendrofluazid), samt angiotensin-II reseptorblokkere (forskjellige typer og doseringer, alene eller i kombinasjon med tiazider, kalsiumantagonister, beta-blokkere og/eller alfablokkere). Tadalafil (10 mg med unntak av studiene med angiotensin-II reseptorblokkere og amlodipin hvor doseringen var 20 mg) viste ingen klinisk signifikant interaksjon med legemidler i noen av disse klassene. I en annen klinisk farmakologistudie ble tadalafil (20 mg) undersøkt i kombinasjon med inntil 4 klasser av antihypertensiva. Hos pasienter som tok multiple antihypertensiva synes det som om endringer målt ved ambulatorisk blodtryksmåling relaterte seg til graden av

blodtrykkskontroll. Hos pasienter med godt kontrollert blodtrykk, var reduksjonen minimal og tilsvarende den som var sett hos friske. Hos pasientene med ukontrollert blodtrykk var reduksjonen større, men reduksjonen var ikke forbundet med hypotensive symptomer hos et flertall av pasientene. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for alfablokkere – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning. Analyse av data fra fase 3-studier viste ingen forskjell i bivirkninger hos pasienter som fikk tadalafil med eller uten antihypertensiva. Relevant klinisk rådgivning om mulig blodtrykksfall skal likevel gis til pasienter når de behandles med antihypertensiva.

Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

5-alfareduktasehemmere

I en klinisk studie som sammenlignet samtidig bruk av tadalafil 5 mg og finasterid 5 mg med placebo pluss finasterid 5 mg for reduksjon av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble ingen nye bivirkninger observert. Det bør likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil og 5-alfareduktasehemmere (5-ARI'er) ettersom en formell legemiddelinteraksjonsstudie som vurderer effektene av tadalafil og 5-ARI'er ikke er gjennomført.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Da tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) i en klinisk farmakologistudie, så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekt var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.). Selv om denne effekten var liten og uten klinisk betydning i denne studien, bør den vurderes når legemidlene administreres samtidig.

Etinyløstradiol og terbutalin

Tadalafil er vist å kunne øke oral biotilgjengelighet av etinyløstradiol. En lignende økning kan ventes ved oral administrering av terbutalin. Det er usikkerhet omkring klinisk betydning.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner (gjennomsnittlig maksimal blodkonsentrasjon 0,08 %) ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafil konsentrasjonene 3 timer etter ko-administrering med alkohol. Alkohol ble gitt slik at maksimal absorpsjon skulle oppnås (faste over natten og ingen mat før to timer etter alkoholinntaket). Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Når tadalafil ble administrert sammen med lavere alkoholdoser (0,6 g/kg), ble det ikke observert hypotensjon, og svimmelhet oppsto med samme frekvens som med alkohol alene. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Legemidler metabolisert av Cytokrom P450

Tadalafil forventes ikke å forårsake klinisk signifikant hemming eller aktivering av clearance av legemidler som metaboliseres ved isoformene av CYP450. Studier har bekreftet at tadalafil ikke hemmer eller aktiverer CYP450 isoformer, inkludert CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

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

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

Antidiabetika

Spesifikke interaksjonsstudier med antidiabetika er ikke utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tadalafil Mylan er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger begrensede data for bruk av tadalafil til gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt 5.3). Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Tadalafil Mylan ved graviditet.

Amming

Tilgjengelig farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at tadalafil skilles ut i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tadalafil Mylan skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekter sett hos hunder kan indikere nedsatt fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at denne effekten er usannsynlig hos mennesker, selv om nedgang i spermkonsentrasjon er blitt sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tadalafil har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på tadalafil før bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkninger hos pasienter som bruker tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon eller benign prostatahyperplasi var hodepine, dyspepsi, rygg smerter og myalgi, der forekomsten økte med økende dose tadalafil. Bivirkningene var forbigående og generelt milde eller moderate. De fleste tilfellene av hodepine som ble rapportert med tadalafil tatt én gang daglig inntraff innen de første 10 til 30 dagene etter behandlingsstart.

Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor oppsummerer bivirkninger observert ved spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 8022 pasienter på tadalafil og 4422 pasienter på placebo) ved behovsbehandling og behandling én gang daglig av erektil dysfunksjon og behandling én gang daglig av benign prostatahyperplasi.

Frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Angioødem ²	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	Hodepine	Svimmelhet	Slag ¹ (inkludert hemoragiske hendelser), synkope, forbigående iskemiske anfall ¹ , migrene ² , krampeanfall ² , forbigående amnesi	
<i>Øyesykdommer</i>				
		Uklart syn, følelse beskrevet som øyesmerte	Synsfeltforandring, hevelse av øyelokkene, konjunktival hyperemi, non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) ² , retinal vaskulær okklusjon ²	Sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus	Plutselig hørselstap	
<i>Hjertesykdommer¹</i>				
		Takykardi, palpitasjoner	Myokardinfarkt, ustabil angina pectoris ² , ventrikkelarytmi ²	
<i>Karsykdommer</i>				
	Rødme	Hypotensjon ³ , hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Nesetetthet	Dyspnø, neseblødning		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
	Dyspepsi	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, gastroøsofageal refluks		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
		Utslett	Urtikaria, Stevens-Johnson-syndrom ² , eksfoliativ dermatitt ² , hyperhidrose (svetting)	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Ryggsmerter, myalgi, smerter i ekstremiteter			
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
		Forlenget ereksjon	Priapisme, blødning fra penis, hematospermi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
		Brystsmerter ¹ , Perifere ødemer Tretthet	Ansiktsødem ² , Plutselig hjertedød ^{1, 2}	

(1) De fleste pasientene hadde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.4).

(2) Ved overvåkning etter markedsføring ble det rapportert bivirkninger som ikke ble sett i placebokontrollerte kliniske studier.

(3) Hyppigere rapportert når tadalafil gis til pasienter som allerede tar antihypertensive legemidler.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er rapportert en lett forhøyet insidens av EKG forandringer, primært sinusbradykardi, hos pasienter behandlet med daglig dosering tadalafil sammenlignet med placebo. De fleste av disse EKG- forandringene var ikke forbundet med bivirkninger.

Spesielle populasjoner

Data om bruk av tadalafil i kliniske studier til behandling av enten erektil dysfunksjon eller behandling av benign prostatahyperplasi hos pasienter over 65 år er begrenset. I kliniske studier med tadalafil tatt ved behov til behandling av erektil dysfunksjon, ble diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 65 år. I kliniske studier med tadalafil 5 mg tatt én gang daglig til behandling av benign prostatahyperplasi, ble svimmelhet og diaré rapportert hyppigere hos pasienter over 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter. Observerte bivirkninger tilsvarte dem som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08.

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en selektiv, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5). Når seksuell stimulering forårsaker lokal frigjøring av nitrogenoksid, vil tadalafils hemming av PDE5 forårsake forhøyede nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Dette resulterer i relaksasjon av glatt muskulatur og blodtilstrømming til penis, som igjen frembringer ereksjon. Tadalafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter

In vitro studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene.

Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også >10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7 til PDE10.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er gjennomført tre kliniske studier med 1054 pasienter som var hjemme for å definere tidsrammen for responsiviteten til tadalafil. Sammenlignet med placebo viste tadalafil statistisk signifikant bedring av erektil funksjon og evnen til å ha et vellykket samleie opp til 36 timer etter dosering, og også i pasientens evne til å oppnå og beholde ereksjoner for å gjennomføre samleie så kort tid som 16 minutter etter dosering.

Hos friske personer som fikk tadalafil var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil 10 mg på spermatogenesis (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

Tadalafil dosert fra 2 til 100 mg er undersøkt i 16 kliniske studier med 3250 pasienter, inkludert pasienter med erektil dysfunksjon av varierende alvorlighetsgrad (mild, moderat, alvorlig), etiologi, alder (21-86 år) og etnisk bakgrunn. De fleste hadde hatt erektil dysfunksjon av en varighet på minst ett år. I primære effektstudier på allmenne populasjoner, rapporterte 81 % av pasientene at

tadalafil bedret ereksjonsevnen, i forhold til 35 % for placebo. Dessuten rapporterte pasienter med erektil dysfunksjon av alle alvorlighetsgrader bedret ereksjonsevne (henholdsvis 86 %, 83 % og 72 % for mild, moderat og alvorlig i forhold til 45 %, 42 % og 19 % for placebo). I de viktigste effektstudiene var 75 % av forsøkene på samleie vellykket hos pasienter som var behandlet med tadalafil sammenlignet med 32 % for placebo.

En 12 ukers studie hos 186 pasienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunksjon som følge av ryggmargsskade, viste signifikant bedring av erektil dysfunksjon vist ved gjennomsnittlig per-individ andel av suksessfull behandling. Av pasientene med tadalafil 10 eller 20 mg (fleksibel dosering ved behov) viste 48 % bedring, sammenlignet med 17 % for placebo.

Pediatrisk populasjon

I en studie av pediatriske pasienter med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7–14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien inkluderte en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: Iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker 51,0 meter (m) i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen som fikk tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende Paediatric Investigation Plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) nås etter en mediantid på 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil påvirkes ikke av inntak av mat, således kan tadalafil tas med eller uten mat. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 63 l, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved Cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 2,5 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 17,5 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i fæces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken for tadalafil hos friske forsøkspersoner er lineær med hensyn på tid og dose. Over et doseringsområde på fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) proporsjonalt med dosen. Steady-state plasmakonsentrasjoner nås innen 5 døgn med dosering én gang daglig.

Farmakokinetikken, populasjonsmessig undersøkt, hos pasienter med erektil dysfunksjon tilsvarer farmakokinetikken hos individer uten erektil dysfunksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nyresvikt

I kliniske farmakologistudier blant personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasientene med pågående hemodialyse var $C_{\max}$ 41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Leversvikt

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. Det foreligger begrensede kliniske data på sikkerheten til tadalafil til pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C). En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risiki fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet hos rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. Hos drektige rotter var AUC for beregnet fritt legemiddel ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg. Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri
Poloksamer 188
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (pH101)
Povidon (K-25)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat,
Hydromellose (E464),
Titandioksid (E171),
Jernoksid gul (E172),
Triacetin,

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC-Alu-blisterpakninger.

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Pakningsstørrelser på 4, 12 og 24 tabletter

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Pakningsstørrelser på 2, 4, 8, 12 og 24 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

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

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2014
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
En gang daglig

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tadalafil Mylan 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

En gang daglig

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tadalafil Mylan 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

(BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 5 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 filmdrasjerte tabletter
12 filmdrasjerte tabletter
24 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Tadalafil Mylan 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

(BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmdrasjerte tabletter
4 filmdrasjerte tabletter
8 filmdrasjerte tabletter
12 filmdrasjerte tabletter
24 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tadalafil Mylan 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

(BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

Tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan
3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva brukes det mot

Tadalafil Mylan er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Mylan inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Mylan ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Mylan vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at tadalafil ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva må du vite før du bruker Tadalafil Mylan

Bruk ikke Tadalafil Mylan dersom

- du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler (nitrater) som brukes i behandlingen av angina pectoris (brystsmerter). Tadalafil har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen
- du har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene
- du har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene
- du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- du noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som øye-slag

- du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Mylan er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Tadalafil Mylan.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene)
- myelomatose (kreft i benmargen)
- leukemi (kreft i blodcellene)
- en deformitet av penis
- alvorlige problemer med leveren
- alvorlige problemer med nyrene

Det er ukjent om tadalafil virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke- nervebevarende prostatektomi)

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar Tadalafil Mylan, må du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos kvinner

Barn og ungdom

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Mylan

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Tadalafil Mylan dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Mylan eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi)
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk
- riociguat
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).
- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper)
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itraconazol
- annen behandling ved erektil dysfunksjon

Inntak av Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Alkoholinntak kan forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Mylan, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan gi økt risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått tadalafil i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Mylan inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tadalafil Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett daglig til omtrent samme tid hver dag. Legen din kan justere dosen til 2,5 mg avhengig av hvordan du responderer på Tadalafil Mylan. Dosen vil bli gitt som en tablett på 2,5 mg.

Ta ikke Tadalafil Mylan mer enn én gang daglig.

Tadalafil Mylan tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Daglig dosering av Tadalafil Mylan kan være nyttig for menn som forventer å ha seksuell aktivitet to eller flere ganger i uken.

Når du tar Tadalafil Mylan én gang hver dag, vil du kunne få ereksjon, ved seksuell stimulering, til enhver tid i løpet av 24 timer.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Mylan

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Tadalafil Mylan

Ta neste tablett så snart du husker det, men ta ikke en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Du bør ikke ta Tadalafil Mylan mer enn én gang om dagen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig)
- bryst smerter – ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig)
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt tadalafil (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege
- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Andre bivirkninger har blitt rapportert:

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hodepine, rygg smerter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt, uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, opphovning i hender, føtter eller ankler, og tretthetsfølelse

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- besvimelse, krampeanfall og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar tadalafil. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar tadalafil, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød
- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Svimmelhet er bivirkning som har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker tadalafil. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker tadalafil.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tadalafil Mylan

- Virkestoff er tadalafil. Hver tablett inneholder 2,5 mg tadalafil.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: vannfri laktose (se avsnitt 2 "Tadalafil Mylan inneholder laktose"), poloksamer 188, mikrokrySTALLinsk cellulose (pH101), povidon (K-25), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), triacetin.

Hvordan Tadalafil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Mylan 2,5 mg er en lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett merket "M" på den ene siden av tablettten og "TL over 1" på den andre siden

Tadalafil Mylan 2,5 mg er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 28 og 56 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker:

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България (Bulgaria)

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti (Estonia)

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα (Greece)

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska (Croatia)

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva (Lithuania)

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország (Hungary)

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος (Cyprus)
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tadalafil Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan
3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva brukes det mot

Tadalafil Mylan inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5.

Tadalafil Mylan brukes til behandling av voksne menn med:

- erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Mylan ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Mylan vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon. Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Mylan ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.
- urinveissymptomer forbundet med en vanlig lidelse kalt benign prostatahyperplasi. Dette er når prostatakjertelen vokser med alderen. Symptomer inkluderer problemer med å starte urinering, følelse av å ikke få tømt blæren fullstendig og en trang til hyppig urinering om natten. Tadalafil forbedrer blodgjennomstrømningen til og relakserer muskulaturene i prostata og blæren, noe som kan redusere symptomene på benign prostatahyperplasi. Tadalafil har vist å forbedre slike urinveissymptomer så tidlig som 1-2 uker etter behandlingsstart.

2. Hva må du vite før du bruker Tadalafil Mylan

Bruk ikke Tadalafil Mylan dersom

- du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amlynitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- du har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.

- du har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- du noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som "øye-slag".
- du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Mylan er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Tadalafil Mylan.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Siden benign prostatahyperplasi og prostatakreft kan ha de samme symptomene, skal legen din undersøke deg for prostatakreft før oppstart av behandling med tadalafil for benign prostatahyperplasi. Tadalafil behandler ikke prostatakreft.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene).
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om Tadalafil Mylan virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi.
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke-nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar Tadalafil Mylan, må du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Mylan

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta Tadalafil Mylan dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Mylan eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke. Fortell lege eller apotek hvis du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat

- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).
- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itraconazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Inntak av Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Alkoholinntak kan forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Mylan, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan gi økt risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått tadalafil i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Mylan inneholder laktose:

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tadalafil Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling av erektil dysfunksjon

Den anbefalte dosen er én 5 mg tablett daglig til omtrent samme tid hver dag. Legen din kan justere dosen til 2,5 mg avhengig av hvordan du responderer på Tadalafil Mylan. Dosen vil bli gitt som en tablett på 2,5 mg.

Ta ikke Tadalafil Mylan mer enn én gang daglig.

Når du tar Tadalafil Mylan én gang hver dag, vil du kunne få ereksjon, ved seksuell stimulering, til enhver tid i løpet av 24 timer. Daglig dosering av Tadalafil Mylan kan være nyttig for menn som forventer å ha seksuell aktivitet to eller flere ganger i uken.

Behandling av benign prostatahyperplasi

Dosen er én 5 mg tablett én gang daglig tatt på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Dersom du har benign prostatahyperplasi og erektil dysfunksjon, forblir dosen på én 5 mg tablett én gang daglig.

Ikke ta Tadalafil Mylan mer enn én gang daglig.

Tadalafil Mylan tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Mylan

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Tadalafil Mylan

Ta neste tablett så snart du husker det, men ta ikke en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Du bør ikke ta Tadalafil Mylan mer enn én gang om dagen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter – ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt tadalafil (frekvens sjelden).
- Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hodepine, ryggsmarter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt, uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, opphovning i hender, føtter eller ankler, og tretthetsfølelse.

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- besvimelse, krampeanfallet og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar tadalafil. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller fullstendig bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar tadalafil, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.
- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Svimmelhet er bivirkning som har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker tadalafil. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker tadalafil.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tadalafil Mylan

- Virkestoff er tadalafil. Hver tablett inneholder 5 mg tadalafil.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: vannfri laktose (se avsnitt 2 "Tadalafil Mylan inneholder laktose"), poloksamer 188, mikrokrySTALLinsk cellulose (pH101), povidon (K-25), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), triacetin.

Hvordan Tadalafil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Mylan 5 mg er en lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett merket "M" på den ene siden av tablett og "TL over 2" på den andre siden.

Tadalafil Mylan 5 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 14, 28, 30, 56, 84 og 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker:

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

Hungary

Viatri Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva (Lithuania)

Viatri UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България (Bulgaria)

Виатрис ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország (Hungary)

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti (Estonia)

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα (Greece)

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatri Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska (Croatia)

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος (Cyprus)

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tadalafil Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan
3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot

Tadalafil Mylan er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil har vist seg å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Mylan inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Mylan ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Mylan vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at Tadalafil Mylan ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan

Bruk ikke Tadalafil Mylan dersom

- du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- du har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- du har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- du noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som "øye-slag".
- du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i

lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Mylan er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Tadalafil Mylan.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene).
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om tadalafil virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke- nervebevarende prostatektomi).

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar Tadalafil Mylan, må du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Mylan

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke Tadalafil Mylan dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Mylan eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- riociguat
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi).
- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itraconazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Inntak av Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Alkoholinntak kan forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Mylan, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan gi økt risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått tadalafil i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Mylan inneholder laktose:

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tadalafil Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er én 10 mg tablett før seksuell aktivitet. Hvis effekten av denne dosen er for svak, kan legen din øke dosen til 20 mg. Tadalafil Mylan tabletter skal tas gjennom munnen.

Du kan ta tadalafil fra 30 minutter før seksuell aktivitet. Tadalafil kan ha effekt inntil 36 timer etter at du har tatt tablett.

Ta ikke Tadalafil Mylan mer enn én gang om dagen. Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig bruk.

Tadalafil Mylan tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Mylan

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter – ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).

- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt tadalafil (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hodepine, ryggsmerte, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt, uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, opphovning i hender, føtter eller ankler, og tretthetsfølelse.

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- besvimelse, krampeanfalle og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar tadalafil. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar tadalafil, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.
- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Svimmelhet er bivirkning som har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker tadalafil. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker tadalafil.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tadalafil Mylan

- Virkestoff er tadalafil. Hver tablett inneholder 10 mg tadalafil.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: vannfri laktose (se avsnitt 2 "Tadalafil Mylan inneholder laktose"), poloksamer 188, mikrokrySTALLinsk cellulose (pH101), povidon (K-25), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose (E465), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), triacetin.

Hvordan Tadalafil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Mylan 10 mg er en lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett merket "M" på den ene siden av tablett og "TL3" på den andre siden.

Tadalafil Mylan 10 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 4, 12 og 24 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker:

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
Hungary

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva (Lithuania)

Viatrix UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България (Bulgaria)
Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

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

Danmark
Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti (Estonia)
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα (Greece)
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

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

France
Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος (Cyprus)
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: + 371 676 05580

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

Magyarország (Hungary)
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

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

Suomi/Finland
Viatis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tadalafil Mylan 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan
3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tadalafil Mylan er og hva det brukes mot

Tadalafil Mylan er en behandling for voksne menn med erektil dysfunksjon. Det er når en mann ikke kan få, eller beholde, ereksjon av penis tilstrekkelig til å kunne gjennomføre seksuell aktivitet. Tadalafil har vist å forbedre evnen til å få en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Tadalafil Mylan inneholder virkestoffet tadalafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5. Etter seksuell stimulering virker Tadalafil Mylan ved å hjelpe blodårene i penis til å slappe av, slik at blodet kan strømme inn i penis. Resultatet av dette vil være en bedret erektil funksjon. Tadalafil Mylan vil ikke være til hjelp dersom du ikke lider av erektil dysfunksjon.

Det er viktig å legge merke til at tadalafil ikke virker uten at man blir seksuelt stimulert. Du og din partner må gå inn i et forspill på samme måte som om du ikke tok legemiddel mot erektil dysfunksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Tadalafil Mylan

Bruk ikke Tadalafil Mylan dersom

- du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du tar en eller annen form for organisk nitrat eller middel som avgir nitratoksid, for eksempel amylnitritt. Dette er en gruppe legemidler ("nitrater") som brukes i behandlingen av angina pectoris ("brystsmerter"). Tadalafil har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen.
- du har en alvorlig hjertelidelse eller nylig har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- du har hatt slag i løpet av de siste 6 månedene.
- du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med behandling.
- du noen gang har hatt synstap på grunn av non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), en tilstand som beskrives som "øye-slag".
- du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Tadalafil Mylan er vist å øke den

blodtrykssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Tadalafil Mylan.

Vær oppmerksom på at seksuell aktivitet medfører en mulig risiko for pasienter med en hjertelidelse fordi dette gir en ekstra belastning på hjertet. Hvis du har problemer med hjertet, bør du snakke med legen din.

Snakk med legen din før du bruker tablettene dersom du har:

- sigdcelleanemi (en lidelse i de røde blodlegemene)
- myelomatose (kreft i benmargen).
- leukemi (kreft i blodcellene).
- en deformitet av penis.
- alvorlige problemer med leveren.
- alvorlige problemer med nyrene.

Det er ukjent om tadalafil virker hos pasienter som har gjennomgått:

- bekkenkirurgi.
- fjerning av hele eller deler av prostatakjertelen der prostatanerver er blitt kuttet (radikal ikke- nervebevarende prostatektomi).
-

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar Tadalafil Mylan, må du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du slutte å ta Tadalafil Mylan og kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos kvinner.

Barn og ungdom

Tadalafil Mylan er ikke beregnet for bruk hos barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tadalafil Mylan

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke Tadalafil Mylan dersom du allerede tar nitrater.

Noen legemidler kan bli påvirket av Tadalafil Mylan eller de kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke. Fortell lege eller apotek dersom du allerede tar:

- en alfablokker (brukes til behandling av høyt blodtrykk eller urinsveissymptomer forbundet med benign prostatahyperplasi).
- andre legemidler til behandling av høyt blodtrykk.
- Riociguat.
- en 5-alfareduktasehemmer (brukes til behandling av benign prostatahyperplasi)
- legemidler slik som ketokonazol tabletter (til behandling av soppinfeksjoner) og proteasehemmere til behandling av AIDS eller HIV-infeksjon.
- fenobarbital, fenytoin og karbamazepin (legemidler mot kramper).
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin eller itraconazol.
- annen behandling ved erektil dysfunksjon.

Inntak av Tadalafil Mylan sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan påvirke hvor godt Tadalafil Mylan vil virke og bør tas med forsiktighet. Kontakt lege for ytterligere informasjon.

Alkoholinntak kan forbigående redusere blodtrykket ditt. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Tadalafil Mylan, skal du unngå overdrevent alkoholinntak (blodkonsentrasjon på 0,08 % eller høyere), fordi dette kan gi økt risiko for svimmelhet når du reiser deg opp.

Fertilitet

Ved behandling av hunder ble det sett en reduksjon av sædcelleutvikling i testiklene. En slik reduksjon i sædceller har blitt sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at dette fører til manglende fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen menn som har fått tadalafil i kliniske studier har rapportert svimmelhet. Undersøk nøye hvordan du reagerer på tablettene før du kjører bil eller bruker maskiner.

Tadalafil Mylan inneholder laktose:

Dersom legen din har fortalt at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Tadalafil Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Tadalafil Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er én 10 mg tablett før seksuell aktivitet. Du kan likevel bli gitt en dose på én 20 mg tablett hvis legen din har vurdert at den anbefalte dosen på 10 mg er for svak.

Du kan ta tadalafil fra 30 minutter før seksuell aktivitet. Tadalafil kan ha effekt inntil 36 timer etter at du har tatt tablett.

Ta ikke Tadalafil Mylan mer enn én gang om dagen. Tadalafil Mylan 10 mg og 20 mg er beregnet til bruk før forventet seksuell aktivitet, og er ikke anbefalt til kontinuerlig daglig bruk.

Tadalafil Mylan tabletter er til oral bruk kun hos menn. Tablettene svelges hele med litt vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Tadalafil Mylan

Kontakt legen din. Du kan oppleve bivirkninger beskrevet i avsnitt 4.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens mindre vanlig).
- brystmerter – ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens mindre vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt tadalafil (frekvens sjelden). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.

- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Andre bivirkninger som har blitt rapportert:

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hodepine, ryggsmarter, ømme muskler, smerter i armer og ben, ansiktsrødme, tett nese og fordøyelsesbesvær.

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- svimmelhet, magesmerter, kvalme, oppkast, oppstøt, uklart syn, øyesmerter, vanskeligheter med å puste, blod i urin, forlenget ereksjon, fornemmelse av sterk hjertebank, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, neseblødning, øresus, opphovning i hender, føtter eller ankler, og tretthetsfølelse.

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- besvimelse, krampeanfall og forbigående hukommelsestap, hevelse av øyelokkene, røde øyne, plutselig nedsatt eller tap av hørsel, elveblest (kløende, røde hevelser på hudoverflaten), blødning fra penis, blod i sæd og økt svetting. I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar tadalafil.

I sjeldne tilfeller har også hjerteinfarkt og slag blitt rapportert hos menn som tar tadalafil. De fleste av disse mennene hadde kjente hjerteproblemer før de tok dette legemidlet.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av delvis, forbigående eller varig nedsatt eller helt bortfall av synet på ett eller begge øyne.

Noen ytterligere sjeldne bivirkninger har blitt rapportert hos menn som tar tadalafil, men som ikke ble sett i kliniske studier. Disse inkluderer:

- migrene, hevelse i ansiktet, alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt og hals, alvorlig hudutslett, enkelte sykdommer som påvirker blodtilførselen til øynene, uregelmessig hjerterytme, angina og plutselig hjertedød.
- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Svimmelhet er bivirkning som har blitt rapportert hyppigere hos menn over 75 år som bruker tadalafil. Diaré har blitt rapportert hyppigere hos menn over 65 år som bruker tadalafil.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tadalafil Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ""EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tadalafil Mylan

- Virkestoff er tadalafil. Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: vannfri laktose (se avsnitt 2 "Tadalafil Mylan inneholder laktose"), poloksamer 188, mikrokrySTALLinsk cellulose (pH101), povidon (K-25), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat, kolloidal vannfri silika.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose (E464), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), triacetin.

Hvordan Tadalafil Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Tadalafil Mylan 20 mg er en lysegul, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett merket "M" på den ene siden av tablettten og "TL4" på den andre siden.

Tadalafil Mylan 20 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 2, 4, 8, 12 og 24 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker:

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva (Lithuania)

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България (Bulgaria)

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti (Estonia)

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα (Greece)

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska (Croatia)

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 (Cyprus)

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 05580

Magyarország (Hungary)

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.