

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Talmanco 20 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 237,9 mg de lactose (234,5 mg sob a forma anidra e 3,4 mg sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco, revestido por película, redondo, biconvexo, de bordos biselados (com aproximadamente 10,7 mm de diâmetro) marcado com “M” numa das faces e “TA20” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Adultos

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

Foi demonstrada eficácia na HAP idiopática (HAPI) e na HAP associada a doença vascular do colagénio.

#### População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a dois anos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento apenas deve ser iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da HAP.

#### Posologia

##### Adultos

A dose recomendada é de 40 mg (dois x 20 mg comprimidos revestidos por película), tomada uma vez por dia.

##### População pediátrica (2 anos a 17 anos de idade)

As doses recomendadas tomadas uma vez por dia com base nas categorias de idade e peso dos doentes pediátricos são apresentadas a seguir.

Idade e/ou peso do doente pediátrico	Dose diária recomendada e regime posológico
Idade $\geq$ 2 anos Peso corporal $\geq$ 40 kg Peso corporal $<$ 40 kg	40 mg (dois comprimidos de 20 mg) uma vez por dia 20 mg (um comprimido de 20 mg ou 10 ml de suspensão oral (SO), 2 mg/ml de tadalafil*) uma vez por dia

\* A suspensão oral está disponível para administração a doentes pediátricos que necessitem de 20 mg e não sejam capazes de engolir comprimidos.

Para doentes com  $<$  2 anos de idade não estão disponíveis dados de farmacocinética ou eficácia de ensaios clínicos. A dose mais adequada de tadalafil em crianças com idades entre 6 meses e  $<$  2 anos de idade não foi estabelecida. Consequentemente, tadalafil não é recomendado neste grupo etário.

#### Dose em atraso, dose esquecida ou vômitos

Se houver um atraso na administração de tadalafil, mas ainda dentro do mesmo dia, a dose deve ser tomada sem qualquer alteração nas datas das doses subsequentes. Os doentes não devem tomar uma dose extra se uma dose for esquecida.

Os doentes não devem tomar uma dose extra se ocorrerem vômitos.

#### Populações especiais

##### Doentes Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos.

##### Compromisso renal

##### *Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso mínimo de 40 kg)*

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade de cada indivíduo. Não se recomenda o uso de tadalafil em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

##### *População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)*

Em doentes com  $<$  40 kg e compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 10 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg, uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade individuais. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a utilização de tadalafil (ver secções 4.4 e 5.2).

##### Compromisso hepático

##### *Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso não inferior a 40 kg)*

Devido à experiência clínica limitada em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), pode considerar-se uma dose inicial de 20 mg uma vez por dia.

##### *População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)*

Em doentes com  $<$  40 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado, pode considerar-se uma dose inicial de 10 mg, uma vez por dia.

Para doentes de todas as idades, se tadalafil for prescrito, o médico prescriptor deverá fazer uma avaliação cuidadosa individual do benefício/risco. Os doentes com cirrose hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foram estudados e, por isso, não se recomenda a administração de tadalafil. (ver secções 4.4 e 5.2)

### População pediátrica (idade < 2 anos)

A dose e eficácia de tadalafil em crianças com < 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

### Modo de administração

Talmanco é para via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água, com ou sem alimentos.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 90 dias.

Hipotensão grave (< 90/50 mm Hg).

- Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e de tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim, está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), incluindo tadalafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOINA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de FDE5 (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Doenças cardiovasculares

Os seguintes grupos de doentes com doenças cardiovasculares não foram incluídos em ensaios clínicos de HAP:

- Doentes com doença das válvulas aórtica e mitral clinicamente significativa
- Doentes com constrição pericárdica
- Doentes com cardiomiopatia restritiva ou congestiva
- Doentes com disfunção ventricular esquerda significativa
- Doentes com arritmias que colocam a vida em risco
- Doentes com doença arterial coronária sintomática
- Doentes com hipertensão arterial não controlada

Visto que não existem dados clínicos sobre a segurança de tadalafil nestes doentes, não se recomenda o uso de tadalafil.

Os vasodilatadores pulmonares podem piorar significativamente o estado cardiovascular de doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO). Dado que não existem dados clínicos sobre a administração de tadalafil a doentes com doença veno-oclusiva, não se recomenda a administração de tadalafil a tais doentes. Se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando o tadalafil for administrado, deverá considerar-se a possibilidade de existir DPVO associada.

Tadalafíl possui propriedades vasodilatadoras sistémicas que podem resultar numa diminuição transitória da pressão arterial. Os médicos deverão considerar cuidadosamente se os doentes que possuem certas doenças subjacentes, tais como obstrução grave da ejeção ventricular esquerda, depleção de fluidos, hipotensão ortostática de causa autonómica ou doentes com hipotensão de repouso, poderão ser afetados por tais efeitos vasodilatadores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores  $\alpha_1$ , a administração concomitante de tadalafíl pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver secção 4.5). Portanto, não se recomenda a combinação de tadalafíl com doxazosina.

### Visão

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (CSCR), e casos de NOINA relacionados com a toma de tadalafíl e de outros inibidores da FDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafíl. Em relação à NOINA, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NOINA aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafíl ou outros inibidores da FDE5. Como isto poderá ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafíl, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual, deve parar de tomar tadalafíl e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3). Doentes com perturbações hereditárias degenerativas da retina, incluindo retinite pigmentosa, não foram incluídos nos ensaios clínicos, por isso não se recomenda a utilização nestes doentes.

### Diminuição ou perda súbita da audição

Foram notificados casos de perda auditiva repentina após o uso de tadalafíl. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão, antecedentes de perda auditiva e doenças associadas ao tecido conjuntivo), os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata no caso de diminuição ou perda súbita da audição.

### Compromisso renal e hepático

Devido à exposição aumentada ao tadalafíl (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafíl em doentes com compromisso renal grave.

Doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados e por isso não se recomenda a administração de tadalafíl.

### Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Foi notificado priapismo em homens tratados com inibidores da FDE5. Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente.

Tadalafíl deve ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

### Utilização com indutores ou inibidores do CYP3A4

Em doentes a tomarem de modo crónico indutores do CYP3A4, tais como a rifampicina, não se recomenda o uso de tadalafíl (ver secção 4.5).

Em doentes a tomarem concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol ou o ritonavir, não se recomenda o uso de tadalafíl (ver secção 4.5).

### Tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros inibidores da PDE5 ou outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar tadalafil com estes medicamentos.

### Prostaciclina e seus análogos

A eficácia e segurança e eficácia de tadalafil coadministrado com prostaciclina ou análogos não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Assim, recomenda-se precaução em caso de coadministração.

### Bosentano

A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano, não foi demonstrada de forma conclusiva (ver secções 4.5 e 5.1).

### Excipientes com efeito conhecido

Os comprimidos de Talmanco contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de Talmanco contêm sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos sobre tadalafil

#### Inibidores do citocromo P450

##### *Antifúngicos azólicos (ex. cetoconazol)*

Cetoconazol (200 mg por dia) aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (10 mg) e a  $C_{max}$  em 15%, em comparação com os valores de AUC e  $C_{max}$  do tadalafil usado isoladamente. Cetoconazol (400 mg por dia) aumentou em 4 vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e a  $C_{max}$  em 22%.

##### *Inibidores da protease (ex. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) sem alterações na  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg ou 600 mg duas vezes ao dia) aumentou em cerca de 32% a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e diminuiu a  $C_{max}$  em 30%.

#### Indutores do citocromo P450

##### *Recetores antagonistas da endotelina-1 (ex. bosentano)*

Bosentano (125 mg duas vezes ao dia), um substrato do CYP2C9 e do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19, reduziu a exposição sistémica ao tadalafil (40 mg uma vez por dia) em 42% e a  $C_{max}$  em 27% após coadministração de múltiplas doses. A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano não foi demonstrada de forma conclusiva (ver secções 4.4 e 5.1). Tadalafil não afetou a exposição (AUC e  $C_{max}$ ) do bosentano ou dos seus metabolitos.

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros recetores antagonistas da endotelina-1 não foram estudadas.

#### Antimicobacterianos (ex. rifampicina)

Um indutor do CYP3A4, rifampicina (600 mg por dia), reduziu a AUC do tadalafil em 88% e a  $C_{max}$  em 46% em comparação com os valores da AUC e da  $C_{max}$  do tadalafil usado isoladamente (10 mg).

#### Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

##### Nitratos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Esta interação durou mais de 24 horas e já não era detetável 48 horas após a última dose de tadalafil. Por isso, está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a usar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.3).

##### Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores do canal de cálcio)

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina.

Em estudos clínicos de farmacologia, foi examinado o potencial do tadalafil (10 e 20 mg) aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensivos. As classes mais importantes de medicamentos anti-hipertensivos foram estudadas quer em monoterapia quer como parte duma terapêutica combinada. Em doentes a tomar múltiplos medicamentos anti-hipertensivos, cuja hipertensão não estava bem controlada, observaram-se maiores reduções na pressão arterial comparativamente a doentes cuja pressão arterial estava bem controlada, onde a redução foi mínima e similar à dos indivíduos saudáveis. Em doentes a receberem concomitantemente medicamentos anti-hipertensivos, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, que (com exceção da doxazosina – ver acima) é, de um modo geral, ligeira e não expectável que seja clinicamente significativa.

##### Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da FDE5 e riociguat. Em ensaios clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da FDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da FDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

##### Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

Quando se administrou tadalafil 10 mg com teofilina (um inibidor não seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 batimentos por minuto [bpm]) da frequência cardíaca.

##### Substratos do CYP2C9 (ex. R-Varfarina)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem o tadalafil afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina.

##### Ácido acetilsalicílico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

##### Substratos do P-glicoproteína (ex. digoxina)

Tadalafil (40 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

#### Contracetivo oral

No estado estacionário, tadalafil (40 mg uma vez por dia) aumentou a exposição do etinilestradiol (AUC) em 26% e a  $C_{max}$  em 70% comparativamente a contracetivos orais administrados com placebo. Não se verificou efeito estatisticamente significativo do tadalafil no levonorgestrel, o que sugere que o efeito do etinilestradiol é devido à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

#### Terbutalina

Um aumento semelhante na AUC e na  $C_{max}$  verificado com o etinilestradiol pode ser expectável com a administração oral da terbutalina, provavelmente devida à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

#### Álcool

As concentrações de álcool não foram afetadas pela coadministração de tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso, não se verificaram alterações nas concentrações de tadalafil após coadministração com álcool. Tadalafil (20 mg) não aumentou a média da diminuição (40%) da pressão arterial produzida pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de álcool [vodka] num homem de 80 kg), mas em alguns indivíduos, observaram-se tonturas posturais e hipotensão ortostática. O efeito do álcool na função cognitiva não aumentou com o tadalafil (10 mg).

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Com base na análise farmacocinética da população, as estimativas da eliminação aparente (CL/F) e o efeito de bosentano na CL/F nos doentes pediátricos são semelhantes às dos doentes adultos com HAP. Não se considerou necessário qualquer ajuste de dose de tadalafil com a utilização de bosentano.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Há poucos dados da utilização de tadalafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar utilizar tadalafil durante a gravidez.

#### Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais, demonstraram que o tadalafil é excretado no leite. Não se pode excluir risco para a criança amamentada. Tadalafil não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Foram observados efeitos em cães que podem indicar alterações da fertilidade. Dois ensaios clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma nalguns homens (ver secções 5.1 e 5.3)

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de tadalafil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a tadalafil, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente, ocorridas em  $\geq 10\%$  dos doentes no braço de tratamento com tadalafil 40 mg, foram cefaleias, náuseas, lombalgias, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringite e dor nas extremidades. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reações adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

No estudo principal controlado com placebo de tadalafil no tratamento da HAP, 323 doentes foram tratados com tadalafil em doses que variaram de 2,5 mg a 40 mg uma vez por dia e 82 doentes foram tratados com placebo. A duração do tratamento foi de 16 semanas. Globalmente, a frequência de interrupção devido a acontecimentos adversos foi baixa (tadalafil 11%, placebo 16%). Trezentos e cinquenta e sete indivíduos (357) que completaram o estudo inicial entraram numa extensão do estudo a longo prazo. As doses estudadas foram 20 mg e 40 mg uma vez por dia.

### Lista tabelar das reações adversas

A tabela abaixo lista as reações adversas notificadas durante o ensaio clínico controlado com placebo em doentes com HAP tratados com tadalafil. Também indicados na tabela estão alguns acontecimentos adversos/reações adversas que têm sido notificados em ensaios clínicos e/ou pós-comercialização com tadalafil no tratamento da disfunção erétil no homem. Estes acontecimentos foram classificados com uma frequência “Desconhecida”, dado que a frequência em doentes com HAP não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis ou foi atribuída uma frequência com base nos dados do ensaio clínico inicial controlado com placebo de tadalafil.

Frequência calculada: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido <sup>1</sup>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>				
	Reações de hipersensibilidade <sup>5</sup>			Angioedema
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
Cefaleia <sup>6</sup>	Síncope, Enxaqueca <sup>5</sup>	Convulsões <sup>5</sup> , Amnésia transitória <sup>5</sup>		Acidente vascular cerebral <sup>2</sup> (incluindo acontecimentos hemorrágicos)
<i>Afeções oculares</i>				
	Visão turva			Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NOINA), Oclusão vascular da retina, Alteração do campo visual, Coriorretinopatia serosa central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
		Acufenos		Perda de audição súbita
<i>Cardiopatias</i>				
	Palpitações <sup>2, 5</sup>	Morte súbita cardíaca <sup>2, 5</sup> , Taquicardia <sup>2, 5</sup>		Angina de peito instável, Arritmia ventricular, Enfarte do miocárdio <sup>2</sup>

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido <sup>1</sup>
<i>Vasculopatias</i>				
Rubor	Hipotensão	Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
Nasofaringite (incluindo congestão nasal, congestão sinusal e rinite)	Epistáxis			
<i>Doenças gastrointestinais</i>				
Náuseas, Dispepsia, (incluindo dor abdominal e desconforto <sup>3</sup> )	Vômitos, Refluxo gastroesofágico			
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>				
	Erupção cutânea	Urticária <sup>5</sup> , Hiperidrose (sudorese) <sup>5</sup>		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
Mialgia, Lombalgia, Dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros)				
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
		Hematúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				
	Aumento da hemorragia uterina <sup>4</sup>	Priapismo <sup>5</sup> , Hemorragia peniana, Hematospermia		Ereções prolongadas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
	Edema facial, Dor no peito <sup>2</sup>			

- (1) Acontecimentos não notificados em ensaios de registo e que não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis. As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos em estudos de pós-comercialização ou em ensaios clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil.
- (2) A maioria dos doentes em quem se observaram estes acontecimentos tinham fatores de risco cardiovasculares pré-existent.
- (3) Os termos da convenção MedDRA atualmente incluídos são desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e desconforto gástrico.
- (4) Termo clínico não-MedDRA que inclui notificações de situações hemorrágicas menstruais anormais/excessivas, tais como menorragia, metrorragia, menometrorragia ou hemorragia vaginal.
- (5) As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos nos ensaios de pós-comercialização ou estudos clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil; para além disso, as frequências estimadas baseiam-se apenas em 1 ou 2 doentes que tiveram reações adversas no estudo fundamental de tadalafil inicial controlado com placebo.
- (6) Cefaleia foi a reação adversa reportada mais frequentemente. Podem ocorrer cefaleias no início da terapêutica, as quais diminuem com o tempo mesmo continuando o tratamento.

#### População pediátrica

Um total de 51 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2,5 e os 17 anos com HAP foram tratados com tadalafil em ensaios clínicos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Um total de 391 doentes pediátricos com HAP, desde recém-nascidos a < 18 anos, foram tratados com tadalafil

num estudo observacional, pós-introdução no mercado (H6D-JE-TD01). Após a administração de tadalafil, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes às observadas em adultos. Devido a diferenças no desenho do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária e doses, os resultados de segurança destes ensaios são detalhados separadamente em baixo.

#### Ensaio clínico controlado com placebo em doentes pediátricos (H6D-MC-LVHV)

Num ensaio aleatorizado, controlado com placebo em 35 doentes com idades compreendidas entre os 6,2 e os 17,9 anos (mediana da idade de 14,2 anos) com HAP, um total de 17 doentes foram tratados com tadalafil 20 mg uma vez por dia (coorte com peso médio,  $\geq 25$  kg a  $< 40$  kg) ou 40 mg (coorte de peso elevado,  $\geq 40$  kg), e 18 doentes foram tratados com placebo durante 24 semanas. Os acontecimentos adversos (AA) mais frequentes ocorridos em  $\geq 2$  doentes tratados com tadalafil foram cefaleia (29,4%), infeção do trato respiratório superior e *influenza* (17,6% cada), e artralgia e epistaxis (11,8% cada). Não foram notificadas mortes nem acontecimentos adversos graves (AAG). Dos 35 doentes pediátricos tratados no estudo de curto prazo, controlado com placebo, 32 entraram no período de extensão de longo prazo de 24 meses, sem ocultação, e 26 doentes completaram o *follow-up*. Não foram observados novos sinais de segurança.

#### Estudo farmacocinético não-controlado em doentes pediátricos (H6D-MC-LVIG)

Num estudo pediátrico de dose ascendente múltipla, 19 doentes com uma mediana das idades de 10,9 anos [intervalo de 2,5 – 17 anos] receberam tadalafil uma vez por dia, com uma duração de tratamento sem ocultação de 10 semanas (Período 1) e num período de extensão de até mais 24 meses (Período 2). Foram notificados AAG em 8 doentes (42,1%). Estes foram acontecimentos de hipertensão pulmonar (21,0%), infeção viral (10,5%), e insuficiência cardíaca, gastrite, pirexia, diabetes *mellitus* tipo 1, convulsão febril, pré-síncope, convulsão, e quisto no ovário (5,3% cada). Nenhum doente descontinuou o estudo devido a AA. Foram notificados acontecimentos adversos decorrentes do tratamento (AADT) em 18 doentes (94,7%) e os AADT mais frequentes (ocorrendo em  $\geq 5$  doentes) foram cefaleias, pirexia, infeção viral do trato respiratório superior, e vômitos. Foram notificadas duas mortes.

#### Estudo pós-introdução no mercado em doentes pediátricos (H6D-JE-TD01)

Foram recolhidos dados de segurança durante um estudo observacional, pós-introdução no mercado no Japão, incluindo 391 doentes pediátricos com HAP (período máximo de observação de 2 anos). A idade média dos doentes no estudo foi de  $5,7 \pm 5,3$  anos, incluindo 79 doentes com  $< 1$  ano, 41 com 1 a  $< 2$  anos, 122 com 2 a 6 anos, 110 com 7 a 14 anos, e 39 com 15 a 17 anos. Foram notificados AA em 123 doentes (31,5%). As incidências de AA ( $\geq 5$  doentes) foram hipertensão pulmonar (3,6%); cefaleias (2,8%); insuficiência cardíaca e diminuição da contagem de plaquetas (2,0% cada); epistaxe e infeção do trato respiratório superior (1,8% cada); bronquite, diarreia e função hepática anormal (1,5% cada); e gastroenterite, gastroenteropatia com perda proteica, e aumento da aminotransferase de aspartato (1,3% cada). A incidência de AAG foi de 12,0% ( $\geq 3$  doentes), incluindo hipertensão pulmonar (3,6%), insuficiência cardíaca (1,5%) e pneumonia (0,8%). Foram notificadas 16 mortes (4,1%); nenhuma estava relacionada com tadalafil.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes com disfunção erétil. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas.

Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, código ATC: G04BE08.

#### Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor potente e seletivo da FDE5, a enzima responsável pela degradação da guanosina monofosfato cíclica (GMPc). A hipertensão arterial pulmonar está associada a uma alterada libertação do óxido nítrico pelo endotélio vascular e consequente redução das concentrações de GMPc dentro do músculo liso vascular pulmonar. A FDE5 é a fosfodiesterase predominante na vasculatura pulmonar. A inibição da FDE5 pelo tadalafil aumenta as concentrações de GMPc resultando no relaxamento das células do músculo liso dos vasos pulmonares e na vasodilatação do leito vascular pulmonar.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da FDE5. A FDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, musculoesquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na FDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para as enzimas FDE1, FDE2 e FDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à FDE5 sobre a FDE3 é importante porque a FDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca.

Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE7 através da FDE10.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Hipertensão arterial pulmonar em adultos*

Realizou-se um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em 405 doentes com hipertensão arterial pulmonar. A terapêutica de apoio permitida incluía bosentano (dose de manutenção até 125 mg duas vezes por dia) e anticoagulação crónica, digoxina, diuréticos e oxigénio. Mais de metade dos doentes do estudo (53,3%) estavam a receber terapêutica concomitante com bosentano.

Os doentes foram aleatorizados para um de cinco grupos de tratamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Os doentes tinham, pelo menos, 12 anos de idade e um diagnóstico de HAP idiopática, relacionada com doença do colagénio, com a utilização de um anorexizante, com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), associada a um defeito do septo auricular ou com reparação cirúrgica com pelo menos um ano de “shunt” sistémico-pulmonar congénito (por exemplo, defeito do septo ventricular ou persistência do canal arterial). A média de idades de todos os doentes era 54 anos (entre os 14 e os 90 anos de idade) sendo a maioria caucasianos (80,5%) e mulheres (78,3%). As etiologias da hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram predominantemente HAP idiopáticas (61,0%) e relacionadas com doença vascular do colagénio (23,5%). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional III (65,2%) ou na classe II (32,1%) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A distância basal média na 6-minute walk distance basal média- distância percorrida em minutos a andar (6MWD) foi 343,6 metros.

O *endpoint* de eficácia primário era a variação da distância basal média na 6-minute walk distance - (6MWD) à semana 16. Apenas o tadalafil 40 mg atingiu o nível de significado definido no protocolo com uma mediana aumentada em 26 metros em relação ao placebo na 6MWD ( $p = 0,0004$ ; IC 95%: 9,5; 44,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 33 metros, IC 95%: 15,2; 50,3). A

melhoria verificada na distância da marcha foi aparente a partir das 8 semanas de tratamento. Observou-se um aumento significativo ( $p < 0,01$ ) na 6MWD na semana 12 quando foi solicitado aos doentes que atrasassem a toma do medicamento em estudo, de modo a refletir a concentração da substância ativa. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com a idade, género, etiologia da HAP, da classe funcional basal da OMS e 6MWD. O aumento da mediana em relação ao placebo no teste 6MWD foi de 17 metros ( $p = 0,09$ ; IC 95%: -7,1; 43,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 23 metros, IC 95%: -2,4; 47,8) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg para além do bosentano concomitantemente ( $n = 39$ ), e foi 39 metros ( $p < 0,01$ , IC 95%: 13,0; 66,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 44 metros, IC 95%: 19,7; 69,0) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg isoladamente ( $n = 37$ ).

A percentagem de doentes com melhoria na classe funcional da OMS na semana 16 foi semelhante no grupo de tadalafil 40 mg e no grupo do placebo (23% vs. 21%). A incidência do agravamento clínico na semana 16 em doentes tratados com tadalafil 40 mg (5%; 4 de 79 doentes) foi inferior à do placebo (16%; 13 de 82 doentes). As alterações na taxa de dispneia na escala modificada de Borg foram pequenas e não significativas, quer com placebo quer com tadalafil 40 mg.

Além disso observaram-se melhorias em relação ao placebo com tadalafil 40 mg na capacidade funcional, aspetos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade e domínios sociais do questionário SF-36. Não se observaram melhorias nos domínios do papel emocional e no domínio da saúde mental do SF-36. Verificaram-se melhorias comparativamente ao placebo com tadalafil 40 mg no índice de resultados do EuroQol (EQ-5D) US e UK, que incluem os componentes mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão e na escala visual analógica (EVA).

Foi efetuada a hemodinâmica cardiopulmonar em 93 doentes. Tadalafil 40 mg aumentou o débito cardíaco (0,6 l/min) e reduziu as pressões arteriais pulmonares (-4,3 mm Hg) e a resistência vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) comparando com a basal ( $p < 0,05$ ). No entanto, análises “post hoc” demonstraram que as alterações nos parâmetros da hemodinâmica cardiopulmonar no grupo de tratamento de tadalafil 40 mg, não foram significativamente diferentes comparativamente ao placebo.

#### Tratamento a longo prazo

357 doentes do estudo controlado com placebo foram elegíveis para um estudo de extensão de longa duração. Destes, 311 doentes tinham sido tratados com tadalafil durante pelo menos 6 meses e 293 durante 1 ano (exposição mediana 365 dias; intervalo de 2 dias a 415 dias). Para aqueles doentes para os quais existem dados disponíveis, a taxa de sobrevivência após 1 ano é 96,4%. Além disso, a 6-minute walk distance - distância percorrida em minutos a andar e a classe funcional da OMS, pareceram ser estáveis nos doentes tratados com tadalafil durante 1 ano.

Tadalafil 20 mg administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respetivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respetivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detetou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta observação é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a FDE6 em comparação com a FDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros ( $< 0,1\%$ ).

Foram efetuados três ensaios em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com 20 mg). Em dois destes ensaios observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

## População pediátrica

### Hipertensão arterial pulmonar em crianças

Um total de 35 doentes pediátricos, com HAP, com idades compreendidas entre os 6 e < 18 anos foram tratados num estudo com 2 períodos suplementares (para além do antagonista do recetor de endotelina em curso do doente) (H6D-MC-LVHV) para avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética de tadalafil. No período de 6 meses com dupla ocultação (Período 1), 17 doentes receberam tadalafil e 18 doentes receberam placebo.

A dose de tadalafil foi administrada com base no peso do doente na visita de rastreio. A maioria dos doentes (25 [71,4%]) tinha  $\geq 40$  kg e recebeu uma dose de 40 mg, enquanto os restantes (10 [28,6%]) com peso  $\geq 25$  kg e < 40 kg receberam uma dose de 20 mg. No estudo, havia 16 doentes do sexo masculino e 19 do sexo feminino; a mediana da idade da população global era de 14,2 anos (intervalo entre 6,2 e 17,9 anos). Nenhum doente com < 6 anos foi incluído no estudo. As etiologias da hipertensão arterial pulmonar eram predominantemente HAPI (74,3%) e HAP associada a hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após reparação cirúrgica de um “shunt” sistémico-pulmonar congénito (25,7%). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional II da OMS (80%).

O objetivo primário do período 1 era avaliar a eficácia de tadalafil em comparação com placebo na melhoria da 6MWD entre o início do estudo e a Semana 24, avaliada em doentes com  $\geq 6$  e < 18 anos de idade que eram capazes em termos de desenvolvimento de realizar a 6MWD. Para a análise primária (MMRM), a variação média LS (Erro-Padrão: EP) entre o início do estudo e as 24 semanas na 6MWD foi 60 (EP: 20,4) metros com tadalafil e 37 (EP: 20,8) metros com placebo.

Além disso, em doentes pediátricos com HAP com idade  $\geq 2$  e < 18 anos, foi utilizado um modelo exposição-resposta (ER) para prever a 6MWD com base na exposição pediátrica após doses diárias de 20 ou 40 mg estimadas com um modelo farmacocinético da População e um modelo adulto estabelecido ER (H6D-MC-LVGY). O modelo demonstrou semelhança da resposta entre a 6MWD prevista pelo modelo e a observada na realidade em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e < 18 anos do estudo H6D-MC-LVHV.

Não houve casos confirmados de agravamento clínico em qualquer dos grupos de tratamento durante o período 1. A percentagem de doentes com melhoria da classe funcional da OMS entre o início do estudo e a semana 24 foi de 40% no grupo de tadalafil em comparação com 20% no grupo do placebo. Além disso, também se observou uma tendência positiva de potencial eficácia no grupo de tadalafil *versus* placebo em medidas como a NT-Pro-BNP (diferença do tratamento: -127,4; IC 95%, -247,05 a -7,80), em parâmetros ecocardiográficos (TAPSE: diferença do tratamento 0,43; IC 95%, 0,14 a 0,71; EI sistólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,40; IC 95%, -0,87 a 0,07; EI diastólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,17; IC 95%, -0,43 a 0,09; foram notificados 2 doentes com derrame pericárdico no grupo do placebo e nenhum no grupo do tadalafil), e no CGI-I (melhoria com tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

### Dados da extensão a longo prazo

Um total de 32 doentes do estudo controlado com placebo (H6D-MC-LVHV) entraram no período de extensão sem ocultação de 2 anos (período 2) durante o qual todos os doentes foram tratados com tadalafil com a dose apropriada à sua coorte de peso. O objetivo primário do período 2 era avaliar a segurança a longo prazo do tadalafil.

No total, 26 doentes completaram o *follow-up*, durante o qual não se observaram novos sinais de segurança. Verificou-se um agravamento clínico em 5 doentes; 1 teve uma síncope; 2 tiveram um aumento da dose do antagonista do recetor de endotelina, 1 doente começou a receber uma nova terapêutica concomitante específica da HAP e 1 foi hospitalizado devido a progressão da HAP. A classe funcional da OMS manteve-se ou melhorou na maioria dos doentes no fim do período 2.

### Efeitos farmacodinâmicos em crianças com < 6 anos de idade

Devido à disponibilidade limitada de medidas farmacodinâmicas e à inexistência de um *endpoint* adequado e aprovado em crianças com menos de 6 anos, a eficácia é extrapolada nesta população com base na exposição equiparada ao intervalo de doses eficazes nos adultos.

A dosagem e eficácia de tadalafil não foram estabelecidas em crianças com menos de 2 anos de idade.

#### Distrofia Muscular de Duchenne

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteroide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo *endpoint* primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) nas 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação com -64,7m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) e -59,1 m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteroides.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Estudos farmacocinéticos demonstraram que tadalafil comprimidos e suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- $\infty$ ) em jejum. O  $t_{max}$  da suspensão oral é aproximadamente 1 hora mais tarde do que o dos comprimidos, no entanto, a diferença não foi considerada clinicamente relevante. Embora os comprimidos possam ser tomados com ou sem alimentos, a suspensão oral deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

### Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma ( $C_{max}$ ) é atingida num tempo médio de 4 horas após a toma. Estudos farmacocinéticos demonstraram que tadalafil em comprimidos ou em suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- $\infty$ ). A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil comprimidos revestidos por película não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim tadalafil comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. O efeito dos alimentos na taxa e na extensão da absorção com o tadalafil suspensão oral não foi investigado, consequentemente, tadalafil suspensão deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição. O momento da toma (manhã versus noite após uma administração única de 10 mg), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção. Nas crianças, a dose de tadalafil usada nos ensaios clínicos e nos estudos pós-introdução no mercado foi administrada sem ter em atenção os alimentos, sem preocupações de segurança.

### Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 77 l no estado estacionário, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma.

A ligação às proteínas não é afetada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

### Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos, 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a FDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

### Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 3,4 l/h no estado estacionário e a semivida terminal média é 16 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

### Linearidade/não linearidade

Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) ao tadalafil aumenta proporcionalmente com a dose em indivíduos saudáveis. Entre 20 mg a 40 mg, observa-se um aumento da exposição inferior ao proporcional.

Durante a toma de tadalafil 20 mg e 40 mg uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 5 dias e a exposição é aproximadamente 1,5 vezes a da exposição após uma dose única.

### Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, que não receberam bosentano concomitantemente, a média da exposição ao tadalafil no estado estacionário após 40 mg foi 26% mais elevada em comparação com voluntários saudáveis. Não se verificaram diferenças relevantes na  $C_{max}$  comparativamente aos voluntários saudáveis. As observações sugerem uma redução da depuração do tadalafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

### Populações especiais

#### Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25% mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos após uma dose de 10 mg. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

#### Compromisso renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a  $C_{max}$  foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis.

A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafil em doentes com compromisso renal grave.

#### Compromisso hepático

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Se for prescrito tadalafil, deverá ser levada a cabo uma cuidadosa avaliação individual



benefício-risco pelo médico prescritor. Não existem dados disponíveis acerca da administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático.

Doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh), não foram estudados e por isso não se recomenda a administração de tadalafil nestes doentes.

#### Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19% mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis após uma dose de 10 mg. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

#### Raça

Estudos farmacocinéticos incluíram indivíduos saudáveis e doentes de diferentes grupos étnicos e não se identificaram diferenças na exposição típica ao tadalafil. Não é necessário ajuste de dose.

#### Género

Em mulheres e homens saudáveis após doses únicas e doses múltiplas de tadalafil, não se verificaram diferenças clínicas relevantes na exposição. Não é necessário um ajuste da dose.

#### População pediátrica

Com base nos dados de 36 doentes pediátricos com HAP com idades compreendidas entre os 2 e < 18 anos, o peso corporal não teve impacto na eliminação do tadalafil; os valores de AUC em todos os grupos de peso pediátrico são semelhantes aos dos doentes adultos com a mesma dose. O peso corporal demonstrou ser um indicador do pico de exposição em crianças; devido a este efeito de peso, a dose é de 20 mg diários para doentes pediátricos  $\geq 2$  anos e com peso < 40 kg, e espera-se que a  $C_{max}$  seja semelhante à dos doentes pediátricos com peso  $\geq 40$  kg e com uma dose diária de 40 mg. A  $T_{max}$  da formulação em comprimido foi estimada em aproximadamente 4 horas e foi independente do peso corporal. Os valores da semivida de tadalafil foram estimados em 13,6 a 24,2 horas para um intervalo de 10 a 80 kg de peso corporal e não mostraram quaisquer diferenças clinicamente relevantes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo ensaios convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, a dose de não efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para a substância ativa livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana com uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também a secção 5.1.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Povidona (K-25)

Laurilsulfato de sódio

Poloxâmero 188

Lactose anidra  
Celulose microcristalina (PH 101)  
Croscarmellose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

Revestimento por película:

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (2910/15 mPa.s) (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Triacetina

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PE/PVdC-Alu em embalagem exterior contendo 28 e 56 comprimidos revestidos por película.

Blisters perfurados para dose unitária de PVC/PE/PVdC-Alu em embalagem exterior contendo 28 x 1 e 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2017

Data da última renovação: 09 de novembro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hungria

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Talmanco 20 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

56 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Talmanco 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Talmanco 20 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatis Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Talmanco 20 mg comprimidos revestidos por película** tadalafil

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Talmanco e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Talmanco
3. Como tomar Talmanco
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Talmanco
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Talmanco e para que é utilizado**

Talmanco contém a substância ativa tadalafil.

Talmanco é um tratamento para a hipertensão arterial pulmonar em adultos e em crianças com idade igual ou superior a 2 anos.

Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FDE5) que atuam ajudando os vasos sanguíneos à volta dos pulmões a relaxar, melhorando o fluxo sanguíneo para os pulmões. Daí resulta um aumento da capacidade para fazer atividade física.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Talmanco**

##### **Não tome Talmanco**

- se tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar qualquer forma de nitratos, tal como o nitrito de amilo, utilizado no tratamento da “dor no peito”. O tadalafil tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- se teve alguma vez perda de visão – uma doença descrita como “acidente vascular ocular” (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica - NAION).
- se teve um ataque cardíaco nos últimos 3 meses.
- se tiver uma pressão arterial baixa.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da FDE5, como Talmanco, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se tiver:

- algum problema de coração para além da hipertensão pulmonar
- problemas com a sua pressão arterial
- alguma doença hereditária do olho
- uma anomalia nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme)
- cancro da medula óssea (mieloma múltiplo)
- cancro das células do sangue (leucemia)
- qualquer deformação do pénis ou ereções involuntárias e persistentes que durem mais de 4 horas
- um problema grave no fígado
- um problema grave nos rins

Se tiver uma diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar Talmanco, pare de tomar Talmanco e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda súbita de audição foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda súbita da audição, entre em contato com seu médico imediatamente.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar em crianças com menos de 2 anos de idade, porque não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Talmanco**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

NÃO tome estes comprimidos se já estiver a tomar nitratos.

Alguns medicamentos podem ser afetados por Talmanco ou podem afetar o modo como Talmanco atua. Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- bosentano (outro tratamento para a hipertensão arterial pulmonar)
- nitratos (para a dor no peito)
- bloqueadores alfa para tratar a pressão arterial alta ou problemas da próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infeções bacterianas)
- comprimidos de cetoconazol (para tratar infeções fúngicas)
- ritonavir (para tratamento do VIH)
- comprimidos para a disfunção erétil (inibidores da PDE5)

### **Talmanco com álcool**

Beber álcool pode fazer baixar temporariamente a pressão arterial. Se tomou ou estiver a planejar tomar Talmanco, evite beber em excesso (mais de 5 unidades de álcool, dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar).

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não tome este medicamento se estiver grávida a não ser que seja estritamente necessário e tiver falado sobre isso com o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar estes comprimidos, pois desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. Se estiver grávida ou a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Após o tratamento de cães, verificou-se uma redução no desenvolvimento de espermatozoides nos testículos. Verificou-se uma redução de espermatozoides em alguns homens. É improvável que estes efeitos provoquem infertilidade.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Foram notificadas tonturas. Verifique cuidadosamente como reage a este medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Talmanco contém lactose e sódio**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Talmanco**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Talmanco está disponível em comprimidos de 20 mg. Engula o(s) comprimido(s) inteiro(s) com um copo de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

### Hipertensão arterial pulmonar em adultos

A **dose habitual** é dois comprimidos de 20 mg tomados uma vez por dia. Deve tomar os dois comprimidos ao mesmo tempo, um após o outro. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas um comprimido de 20 mg por dia.

### Hipertensão arterial pulmonar em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) com um peso não inferior a 40 kg

A dose recomendada é dois comprimidos de 20 mg tomados uma vez por dia. Deve tomar os dois comprimidos ao mesmo tempo, um após o outro. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas um comprimido de 20 mg por dia.

### Hipertensão arterial pulmonar em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) com peso inferior a 40 kg

A dose recomendada é um comprimido de 20 mg tomado uma vez por dia. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas 10 mg uma vez por dia.

Outra(s) forma(s) deste medicamento podem ser mais indicadas para crianças; fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Se tomar mais Talmanco do que deveria**

Se você ou qualquer outra pessoa tomar mais comprimidos do que deveria, informe o seu médico ou vá imediatamente ao hospital e leve a caixa do medicamento consigo. Pode sentir qualquer dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Talmanco**

Tome a sua dose assim que se lembrar, se for durante as 8 horas seguintes a quando deveria ter tomado a sua dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Talmanco**

Não deixe de tomar os seus comprimidos, a menos que o seu médico lho indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

**Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de utilizar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele.
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar este medicamento. Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- perda súbita de visão.

**Desconhecidos** (não é possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis)

- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão.

**Outros efeitos indesejáveis têm sido notificados:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça.
- rubor, congestão sinusal e nasal (nariz entupido).
- náuseas, indigestão (incluindo dor abdominal ou desconforto).
- dores musculares, dor nas costas e dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros).

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- visão turva.
- pressão arterial baixa.
- hemorragia nasal.
- vômitos.
- hemorragia uterina anormal ou aumentada.
- inchaço da face.
- refluxo ácido.
- enxaqueca.
- batimentos cardíacos irregulares.
- desmaios.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- convulsões.
- perda de memória passageira.
- urticária.
- sudção excessiva.
- hemorragia do pênis.
- presença de sangue no sêmen e/ou na urina.
- pressão arterial alta.
- batimentos cardíacos rápidos.
- morte cardíaca súbita.
- zumbidos nos ouvidos.

**Inibidores da FDE5** são também utilizados no tratamento da disfunção erétil nos homens. Alguns efeitos indesejáveis foram **raramente** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas) notificados:

- Diminuição ou perda parcial, temporária ou permanente da visão num ou em ambos os olhos e reação alérgica grave que pode causar inchaço da face e da garganta. Foram também notificados diminuição ou perda súbita da audição.

Alguns efeitos indesejáveis têm sido notificados em homens a tomar tadalafil no tratamento da disfunção erétil. Estes acontecimentos não foram observados em ensaios clínicos de hipertensão arterial pulmonar e, por isso, é **desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- inchaço das pálpebras, dor nos olhos, olhos vermelhos, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais têm sido notificados em homens a tomar tadalafil, que não foram identificados nos ensaios clínicos. Estes incluem:

- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

A maioria, mas não todos os homens que notificaram batimentos cardíacos rápidos, batimentos cardíacos irregulares, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita, tinham problemas de coração conhecidos antes de tomarem tadalafil. Não é possível determinar se estes acontecimentos estavam diretamente ligados ao tadalafil.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Talmanco**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior e no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Talmanco**

- A substância ativa é tadalafil. Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.
- Os outros componentes no núcleo do comprimido são povidona, laurilsulfato de sódio, poloxâmico 188, lactose anidra (ver secção 2 “Talmanco contém lactose e sódio”), celulose microcristalina (PH 101), croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio. O revestimento por película contém lactose mono-hidratada (ver a secção 2, “Talmanco contém lactose e sódio”), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171) e triacetina.

### **Qual o aspeto de Talmanco e conteúdo da embalagem**

Este medicamento apresenta-se sob a forma de um comprimido branco, revestido por película, redondo, biconvexo, de bordos biselados, marcado com “M” numa das faces e “TA20” na outra face.



Este medicamento está disponível em embalagens blister contendo 28 ou 56 comprimidos e em embalagens blisters de dose unitária perfurados contendo 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricantes**

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hungria

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Viartis  
Tél/Tel: +32(0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Substiparm  
Tél: +33 1 43181300

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**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 1 236 31 80

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio na internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.