

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Talmanco 20 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 237,9 mg laktose (234,5 mg som vannfri og 3,4 mg som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

En hvit, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med skrå kanter (omtrentlig diameter på 10,7 mm) preget med «M» på den ene siden og «TA20» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Talmanco er indisert hos voksne for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten (se pkt. 5.1).

Det er vist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med vaskulær bindevevssykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må kun initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Anbefalt dose er 40 mg (2 x 20 mg) én gang daglig, med eller uten mat.

Eldre

Dosejusteringer hos eldre er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

En startdose på 20 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), kan en startdose på 20 mg én gang daglig vurderes etter enkeltdoser på 10 mg. Dersom tadalafil forskrives bør en nøye individuell nytte/risiko vurdering bli foretatt av forskrivende lege. Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt, og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tadalafil hos pasienter i den pediatriske populasjonen har enda ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Talmanco er til oral bruk

4.3 Kontraindikasjoner

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

Akutt myokardinfarkt i løpet av de siste 90 dager.

Alvorlig hypotensjon (<90/50 mm Hg)

- 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).

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

Pasienter som har mistet synet på ett øye pga non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se punkt 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære forhold

Pasienter med følgende kardiovaskulære lidelser var ikke inkludert i de kliniske studiene av PAH:

- Pasienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklaffsykdom
- Pasienter med perikardkonstriksjon
- Pasienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- Pasienter med betydelig venstre ventrikkel dysfunksjon
- Pasienter med livstruende arytmier
- Pasienter med symptomatisk koronar arteriesykdom
- Pasienter med ukontrollert hypertensjon

Siden det ikke foreligger kliniske data vedrørende sikkerhet av tadalafil hos disse pasientene er bruk av tadalafil ikke anbefalt.

Pulmonale vasodilatorer kan signifikant forverre den kardiovaskulære statusen til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Siden det ikke foreligger kliniske data på administrering av tadalafil til pasienter med venookklusiv sykdom, er administrering av tadalafil til slike pasienter ikke anbefalt. Dersom det oppstår tegn på pulmonalt ødem når tadalafil er administrert bør muligheten for assosiert PVOD vurderes.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaper som kan resultere i forbigående blodtrykksfall. Leger bør nøye vurdere hvorvidt pasienter med enkelte underliggende tilstander, slik som alvorlig venstre ventrikkel utløpsobstruksjon, væskemangel, autonom hypotensjon eller pasienter med hvilehypotensjon, kan bli berørt negativt av slike vasodilatoriske effekter.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa₁-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er derfor 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 og å kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt 4.3). Pasienter med kjent hereditær degenerativ retinal sykdom, inkludert retinitis pigmentosa, ble ikke inkludert i studiene og bruk til disse pasientene er ikke anbefalt.

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, tidligere historie med hørselstap og tilhørende bindevevssykdom) bør pasienter rådes til straks å søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring, og manglende mulighet til å påvirke clearance ved dialyse.

Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt.

Priapisme og anatomisk deformert penis

Priapisme har vært rapportert hos menn som har blitt behandlet med PDE5-hemmere. 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 deformert 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).

Bruk sammen med CYP3A4-indusere eller -hemmere

Bruk av tadalafil er ikke anbefalt hos pasienter som får kronisk behandling med potente CYP3A4-indusere, som rifampicin (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som samtidig tar potente CYP3A4-inhibitorer, som ketokonazol eller ritonavir, er bruk av tadalafil ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Behandlinger av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter skal informeres om ikke å bruke tadalafil sammen med disse legemidlene.

Prostacyclin og prostacyclinanaloger

Sikkerhet og effekt av tadalafil administrert samtidig med prostacyclin eller prostacyclinanaloger er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig administrasjon.

Bosentan

Effekten av tadalafil hos pasienter som behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.5 og 5.1)

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre substanser på tadalafil

Cytokrom P450-hemmere

Azolfungicider (f.eks. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg daglig) doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (10 mg) og økte C_{max} med 15% relativt til AUC og C_{max} verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) og økte C_{max} med 22%.

Proteasehemmere (f.eks. ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) uten endringer i C_{max} . Ritonavir (500 mg eller 600 mg 2 ganger daglig) økte eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) med 32% og reduserte C_{max} med 30%.

Cytokrom P450-indusere

Endotelin-1-reseptorantagonister (f.eks. bosentan)

Bosentan (125 mg 2 ganger daglig), et substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19, reduserte systemisk eksponering av tadalafil (40 mg 1 gang daglig) med 42% og C_{max} med 27% etter gjentatt koadministrering. Effekten av tadalafil hos pasienter som allerede behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC and C_{max}) av bosentan eller dens metabolitter.

Sikkerheten og effekten av kombinasjon av tadalafil og andre endotelin-1-reseptorantagonister er ikke undersøkt.

Antimikrobielle legemidler (f.eks. rifampicin)

En CYP3A4-induser, rifampicin (600 mg daglig), reduserte tadalafil AUC med 88% og C_{max} med 46% relativt til AUC- og C_{max} -verdiene for tadalafil alene (10 mg).

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. Interaksjonen varte i over 24 timer, men var ikke lenger detekterbar 48 timer etter den siste tadalafil-dosen. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig dose og 20 mg som engangsdose) øker signifikant den blodtrykksenkende effekten av denne alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan være symptomgivende; inkluderer synkope. Kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin og tamsulosin.

Tadalafils (10 og 20 mg) evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler ble undersøkt enten som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling. Hos pasienter som tok flere antihypertensive legemidler uten godt kontrollert blodtrykk ble det sett større reduksjon i blodtrykket sammenlignet med pasienter med godt kontrollert blodtrykk hvor reduksjonen var minimal og tilsvarende den hos friske individer. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for doksazosin – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning.

Riociguat

Prekliniske studier viste en systemisk blodtrykkssenkende tilleggseffekt 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).

Alkohol

Alkoholkonsentrasjoner ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene etter samtidig administrasjon med alkohol. 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. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.).

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.

Acetylsalicylsyre

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

P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

Tadalafil (40 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

P-piller

Ved steady-state økte tadalafil (40 mg én gang daglig) eksponeringen (AUC) av etinyløstradiol med 26% og C_{max} med 70%, sammenlignet med p-piller administrert med placebo. Det var ingen statistisk signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, noe som tyder på at effekten på etinyløstradiol skyldes at tadalafil hemmer sulfatering i tarmen. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

Terbutalin

En lignende økning i AUC og C_{max} observert for etinyløstradiol kan forventes ved oral administrasjon av terbutalin, sannsynligvis på grunn av tadalafils hemming av sulfatering i tarmen. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). For sikkerhets skyld bør en helst unngå bruk av tadalafil under svangerskapet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist utskillelse av tadalafil i morsmelk. Det kan ikke utelukkes en risiko for det diende barnet. Talmanco bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

For hunder er det sett resultater som kan indikere redusert fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at det ikke er sannsynlig at disse resultatene gjelder for mennesker, selv om redusert spermiekonsentrasjon ble 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

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene, sett hos $\geq 10\%$ av pasientene i behandlingsgruppen med 40 mg tadalafil, var hodepine, kvalme, rygg smerter, dyspepsi, rødme, myalgi, nasofaryngitt og smerte i ekstremiteter. Bivirkningene som ble rapportert var forbigående og vanligvis milde eller moderate. Bivirkningsdata for pasienter over 75 år er begrenset.

I den pivotale placebokontrollerte studien med tadalafil for behandling av PAH ble totalt 323 pasienter behandlet med tadalafil i doser fra 2,5 mg til 40 mg én gang daglig og 82 pasienter ble behandlet med placebo. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Den totale frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger var lav (tadalafil 11%, placebo 16%). Trehundreogfemtisyv (357) pasienter som fullførte den pivotale studien fortsatte i en langtidsforlengelse av studien. Dosene som ble undersøkt var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor angir bivirkningene som ble rapportert i løpet av den placebokontrollerte kliniske studien hos pasienter med PAH som ble behandlet med tadalafil. I tabellen er det også inkludert enkelte bivirkninger/reaksjoner som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos menn. Disse hendelsene er enten angitt med frekvens "ikke kjent", siden frekvensen ikke kan anslås utifra tilgjengelige data for pasienter med PAH, eller med frekvens basert på data fra den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for tadalafil.

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 utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent¹
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
	Overfølsomhets-reaksjoner ⁵			Angioødem
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine ⁶	Synkope, migrene ⁵	Kramper ⁵ , forbigående amnesi ⁵		Slag ² (inkludert hemoragiske hendelser)

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ¹
<i>Øyesykdommer</i>				
	Tåkesyn			Non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), retinal vaskulær okklusjon, synsfelt-forandring, sentral serøs chorioretinopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus		Plutselig hørseltap
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner ^{2, 5}	Plutselig hjertedød ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		Ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, myokard infarkt ²
<i>Karsykdommer</i>				
Rødme	Hypotensjon	Hypertensjon		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
Nasofaryngitt (inkludert nesetetthet, sinus tetthet og rhinitt)	Epistakse			
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme, dyspepsi (inkludert abominalsmarter/ ubehag ³)	Oppkast, gastroøsofagal refluks			
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett	Urtikaria ⁵ , hyperhidrose (svetting) ⁵		Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt
<i>Plager i muskler, skjelett og bindevev</i>				
Myalgi, ryggsmarter, smarter i ekstremitetene (inkludert ubehag)				
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
		Hematuri		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Økt blødning fra livmor ⁴	Priapisme ⁵ , blødning fra penis, hematospermi		Forlenget ereksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Ødem i ansikt, brystsmarter ²			

(1) Hendelser som ikke ble rapportert i registreringsstudier og ikke kan estimeres fra tilgjengelige data. Bivirkningene i tabellen er data fra postmarketing- eller kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon

(2) Flertallet av pasientene som disse bivirkningene ble rapportert for hadde allerede kardiovaskulære risikofaktorer

(3) Aktuelle MedDRA-terminologier som er inkludert er abdominalt ubehag, abdominale smarter, abdominale smarter i nedre del, abdominale smarter i øvre del og magebesvær.

(4) Klinisk non-MedDRA-terminologi for å inkludere rapporter om tilstander med abnormal/overdreven menstruasjonsblødning som menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal hemoragi.

(5) Bivirkningene i tabellen er data fra postmarketing- eller kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon; i tillegg er frekvensestimater basert på kun 1 eller 2 pasienter som har hatt disse bivirkningene i den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for tadalafil.

(6) Hodepine var den mest vanlige rapporterte bivirkningen. Hodepine kan forekomme ved behandlingsstart og avtar over tid selv om behandlingen fortsetter.

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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 med erektil dysfunksjon. Observerte bivirkninger tilsvarte de 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: G04B E08

Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv hemmer av fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet som er ansvarlig for degradering av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonær arteriell hypertensjon er assosiert med svekket frigjøring av nitrogenoksid fra vaskulært endotel og påfølgende reduksjon av cGMP-konsentrasjoner i pulmonal vaskulær glatt muskulatur. PDE5 er den dominerende fosfodiesterasen i pulmonal vaskulatur. Tadalafils hemming av PDE5 øker konsentrasjonen av cGMP som resulterer i avslapping i pulmonale vaskulære glatte muskelceller og vasodilatasjon av pulmonal karseng.

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

Effekt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført på 405 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Tillatt grunnbehandling inkluderte bosentan (stabil vedlikeholdsdose inntil

125 mg to ganger daglig) og kronisk antikoagulasjonbehandling, digoksin, diuretika og oksygen. Mer enn halvparten (53,3%) av pasientene i studien fikk samtidig bosentanbehandling.

Pasientene ble randomisert til en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Pasientene var minimum 12 år og hadde diagnosen idiopatisk PAH eller PAH relatert til bindevevssykdom, bruk av appetittreduserende legemidler, humant immunsviktvirus (HIV) infeksjon, assosiert med atriaseptum defekt eller assosiert med kirurgisk korreksjon av minimum 1 års varighet av kongenital systemisk-pulmonal shunt (for eksempel ventrikkel septum defekt, persisterende åpen ductus). Gjennomsnittsalder på pasientene var 54 år (14 til 90 år) og majoriteten av dem var kaukasier (80,5%) og kvinner (78,3%). Etiologien for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) var hovedsakelig idiopatisk PAH (61,0%) og relatert til vaskulær bindevevssykdom (23,5%). Majoriteten av pasientene hadde WHO funksjonsklasse III (65,2%) eller II (32,1%). Gjennomsnittelig baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) var 343,6 meter.

Primært endepunkt for effekt var endring fra baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) ved uke 16. Kun tadalafil 40 mg oppnådde protokolldefinert signifikansnivå med placebojustert median økning i 6MWD på 26 meter ($p = 0,0004$, 95% KI: 9,5-44,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 33 meter, 95% KI: 15,2-50,3). Forbedringen i gangtesten var synlig etter 8 ukers behandling. Signifikant forbedring ($p < 0,01$) i 6MWD ble vist ved uke 12 når pasientene ble bedt om å utsette inntak av studiemedisinen over en viss tid for å reflektere et fall i konsentrasjonen av aktiv substans. Resultatene var stort sett i overensstemmelse i subgruppene i henhold til alder, kjønn PAH etiologi og baseline WHO funksjonsklasse og 6MWD. Placebojustert median økning i 6MWD var 17 meter ($p = 0,09$, 95% KI: -7,1-43,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 23 meter, 95% KI: 2,4-47,8) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg i tillegg til samtidig bosentan ($n = 39$) og var 39 meter ($p < 0,01$, 95% KI: 13,0-66,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 44 meter, 95% KI: 19,7-69,0) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg alene ($n = 37$).

Andelen av pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse ved uke 16 var tilsvarende i tadalafil 40 mg og placebogrupper (23% vs. 21%). Forekomsten av klinisk forverring ved uke 16 hos pasienter behandlet med tadalafil 40 mg (5%, 4 av 79 pasienter) var mindre enn med placebo (16%, 13 av 82 pasienter). Forandringer i Borg dyspnè score var små og ikke signifikante for både placebo og tadalafil 40 mg.

I tillegg ble det sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i områdene for fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerter, generell helse, vitalitet og sosial funksjon i SF-36. Ingen forbedringer ble sett i områdene for emosjonell rollefunksjon og mental helse i SF-36. Det ble sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i EuroQol (EQ-5D) US og UK index score som omfatter elementer for bevegelighet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerter/ubehag, angst/depresjon og ved visual analog skala (VAS).

Kardiopulmonal hemodynamikk ble utført hos 93 pasienter. Tadalafil 40 mg økte hjertets minuttvolum (0,6 l/min) og reduserte trykket i pulmonalarterien (-4,3 mm Hg) og pulmonal vaskulær motstand (-209 dyn.s/cm⁵) sammenlignet med baseline ($p < 0,05$). Post hoc analyser har imidlertid vist at endringer fra baseline i kardiopulmonale hemodynamiske parametre for gruppen som ble behandlet med tadalafil 40 mg ikke var signifikant forskjellige sammenlignet med placebo.

Langvarig behandling

357 pasienter fra den placebokontrollerte studien ble med i en langtids ekstensjonsstudie. Av disse hadde 311 pasienter blitt behandlet med tadalafil i minst 6 måneder og 293 i ett år (median eksponering 365 dager, fra 2 til 415 dager). For pasientene det finnes data for var overlevelsesraten for 1 år 96,4%. I tillegg fremsto status for 6 minutters gangtest og WHO funksjonsklasse som stabile for de som ble behandlet med tadalafil i 1 år.

Hos friske personer som fikk tadalafil 20 mg var det var 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 på spermatogenesisen ved 10 mg (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.

Pediatrik populasjon

I en studie utført hos barn 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 hadde 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 i placebogruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) og 59,1 meter i gruppen 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 pediatrik DMD-populasjon som får kortikosteroider.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tadalafil i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik 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 4 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 etter en enkeltdose på 10 mg) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon.

Distribusjon

Tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 77 l ved steady state, 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 3,4 l/time ved steady state og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 16 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

Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) for tadalafil proporsjonalt med dosen hos friske individer. Mellom 20 og 40 mg er det sett en økning i eksponeringen som er mindre enn proporsjonal. Ved dosering av tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 5 dager og eksponeringen er omtrent 1,5 ganger høyere enn etter en enkeltdose.

Populasjonsfarmakokinetikk

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon som ikke fikk samtidig bosentan var gjennomsnittlig eksponering ved steady-state for tadalafil 40 mg 26% høyere ved sammenligning med friske frivillige. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i C_{max} sammenlignet med friske frivillige. Resultatet antyder en lavere clearance av tadalafil hos pasienter med pulmonal hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

Andre 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 etter en 10 mg dose. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier blant personer med mild (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50ml/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 pasienter med pågående hemodialyse var C_{max} 41% høyere enn hos friske individer.

Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafil eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet for å påvirke clearance ved dialyse

Nedsatt leverfunksjon

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. En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risikoer fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering av tadalafil til disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19% lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner etter en 10 mg dose. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

Rase

Farmakokinetiske studier har inkludert individer og pasienter fra forskjellige etniske grupper og ingen forskjeller i karakteristisk eksponering for tadalafil er identifisert. Dosejustering er ikke nødvendig.

Kjønn

Det er ikke sett klinisk relevante forskjeller i eksponering hos friske kvinnelige og mannlige individer etter enkle og multiple doser av tadalafil. Dosejustering er ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i 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. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt virkestoff ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i 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, ble det observert regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Povidon (K-25)

Natriumlaurylsulfat

Poloksamer 188

Laktose, vannfri

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (PH 101)

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat

Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)

Titandioksid (E171)

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 i kartong som inneholder 28 og 56 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PE/PVdC-Alu-perforert endoseblisterpakninger i kartong som inneholder 28 x 1 og 56 x 1 filmdrasjerte 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09 januar 2017
Dato for siste fornyelse: 09 november 2021

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 ansvarlig for batch release

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungarn

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
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 begrenset forskrivning (Se vedlegg 1: Preparatomtale, pkt. 4.2).

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 legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Talmanco 20 mg filmdrasjerte tabletter
tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjert tablett
56 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Talmanco 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 BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Talmanco 20 mg filmdrasjerte tabletter
tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Talmanco 20 mg filmdrasjerte tabletter tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke 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 Talmanco er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Talmanco
3. Hvordan du bruker Talmanco
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Talmanco
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Talmanco er, og hva det brukes mot

Talmanco inneholder virkestoffet tadalafil.

Talmanco er til en behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne.

Talmanco tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5 (PDE5) som virker ved å hjelpe blodårene rundt lungene til å slappe av slik at blodstrømmingen til lungene forbedres. Dette resulterer i en forbedret evne til fysisk aktivitet.

2. Hva du må vite før du bruker Talmanco

Bruk ikke Talmanco 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 nitrater, for eksempel amylnitritt som brukes til behandling av brystmerter. Talmanco 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 din.
- du noen gang har hatt synstap, en tilstand beskrevet som "øye-slag" (non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati, NAION).
- du har hatt hjerteinfarkt de siste 3 måneder
- du har lavt blodtrykk
- 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 Talmanco 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 eller apotek før du bruker dette legemiddel hvis du har:

- andre hjerteproblemer enn din pulmonale hypertensjon
- problemer med blodtrykket

- arvelige øyesykdommer
- en lidelse i de røde blodlegemene (sigdcelleanemi)
- kreft i benmargen (myelomatose)
- kreft i blodcellene (leukemi)
- en deformitet av penis eller uønsket og vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer
- alvorlige problemer med lever
- alvorlige problemer med nyrene

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar Talmanco, må du stoppe å ta Talmanco 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 kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke indisert for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Talmanco

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta IKKE disse tablettene dersom du allerede bruker nitrater.

Noen medisiner kan påvirkes av Talmanco eller de kan påvirke hvor godt Talmanco virker. Snakk med lege eller apotek dersom du allerede bruker:

- bosentan (en annen behandling for pulmonal arteriell hypertensjon)
- nitrater (for brystmerter)
- alfablokkere, brukes til behandling av høyt blodtrykk eller prostataproblemer
- riociguat.
- rifampicin (for behandling av bakterielle infeksjoner)
- ketokonazoltabletter (for å behandle soppinfeksjoner)
- ritonavir (for HIV-behandling)
- tabletter mot erektil dysfunksjon (PDE5 hemmere)

Inntak av Talmanco sammen med alkohol

Inntak av alkohol kan midlertidig senke blodtrykket. Unngå overdrevent alkoholinntak (mer enn 5 alkoholenheter)) dersom du har tatt eller planlegger å ta Talmanco ettersom det kan øke risikoen for svimmelhet når du reiser deg opp.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta Talmanco når du er gravid hvis ikke det er helt nødvendig og du har diskutert det med legen din.

Du skal ikke amme mens du tar disse tablettene fordi det ikke er kjent om legemidlet går over i morsmelk hos mennesker. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel mens du er gravid eller ammer.

Hos hunder som ble behandlet ble det observert redusert utvikling av sædceller i testiklene. Reduksjon av sæd ble sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at disse virkningene fører til tap av fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet er rapportert. Undersøk nøye hvordan du reagerer på legemidlet før du kjører bil eller bruker maskiner.

Talmanco inneholder laktose og natrium

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse ovenfor noen sukkerarter, må du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

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

3. Hvordan du bruker Talmanco

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

Talmanco finnes som en 20 mg tablett. **Vanlig dose** er to 20 mg tabletter én gang daglig. Du bør ta begge tablettene samtidig, en om gangen. Hvis du har lette eller moderate lever- eller nyreproblemer kan legen anbefale deg å ta kun én 20 mg tablett per dag.

Svelg tablettene hele med et glass vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Talmanco

Hvis du eller noen andre tar flere tabletter enn de burde, rådfør deg med legen din eller oppsøk legevakst umiddelbart og ta med deg legemidlet eller pakningen. Du kan oppleve bivirkningene som er beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Talmanco

Ta dosen så snart du husker det dersom det har gått mindre enn 8 timer siden du skulle tatt dosen. Du må ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Talmanco

Du må ikke slutte å ta tablettene uten at legen din har rådet deg til det.

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:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- allergiske reaksjoner inkludert utslett
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt dette legemidlet. Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- plutselig synstap

Ikke kjent (frekvens kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data)

- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller plutselig reduksjon av synet.

Andre bivirkninger er rapportert:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- rødme, blokkering i nese og bihuler (tett nese)
- kvalme, forstoppelse (inkludert magesmerter eller ubehag)
- muskelsmerter, ryggsmarter og smerter (inkludert ubehag) i armer og bein

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- tåkesyn
- lavt blodtrykk
- neseblødning
- oppkast
- økt eller unormal blødning fra livmor
- hevelse i ansiktet
- sure oppstøt
- migrene
- uregelmessige hjerteslag
- besvimelse

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- kramper
- forbigående tap av hukommelse.
- elveblest
- overdreven svetting
- blødning fra penis
- blod i sæd og/eller urin
- høyt blodtrykk
- hurtig hjerterytme
- plutselig hjertedød
- øresus

PDE5 hemmere brukes også til behandling for erektil dysfunksjon hos menn. Noen bivirkninger har blitt rapportert sjeldent (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- Delvis, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av syn på ett eller begge øyne og alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt eller hals. Plutselig reduksjon eller tap av hørsel er også rapportert

Noen bivirkninger er rapportert hos menn som bruker tadalafil for erektil dysfunksjon. Disse hendelsene er ikke sett i kliniske studier for pulmonal arteriell hypertensjon og frekvensen er derfor ukjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- hevelse i øyelokk, smerter i øyne, røde øyne, hjerteinfarkt og slag

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

- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller plutselig reduksjon av synet (ukjent frekvens).

De fleste, men ikke alle, av mennene som rapporterte hurtig hjerterytme, uregelmessige hjerteslag, hjerteinfarkt, slag og plutselig hjertedød hadde kjente hjerteproblemer før de tok tadalafil. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene var direkte relatert til 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 [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Talmanco

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken (EXP) og blisterpakningen (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Talmanco

- Virkestoff er tadalafil. Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.
- De andre ingrediensene i tablettkjernen er povidon, natriumlaurylsulfat, poloksamer 188, Vannfri laktose (se avsnitt 2 «Talmanco inneholder laktose og natrium»), mikrokrySTALLinsk cellulose (PH 101), krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika og magnesiumstearat. Filmdrasjeringen inneholder laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Talmanco inneholder laktose og natrium»), hydroxypropylmethylcellulose (E464), titandioksid (E171) og triacetin.

Hvordan Talmanco ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemiddel er en hvit, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med skrå kanter preget med «M» på den ene siden og «TA20» på den andre siden.

Dette legemiddel er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 28 eller 56 tabletter, og i perforerte endose blisterpakninger som inneholder 28 x 1 eller 56 x 1 tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilverker

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungarn

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Česká republika

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Substipharm
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Viartis 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

Viartis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 222 077 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.

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