

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Halltada 10 mg filmuhúðaðar töflur

Halltada 20 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Halltada 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg tadalafíl.

Halltada 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 20 mg tadalafíl.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 124,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 249 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Halltada 10 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkugular, aflangar, filmuhúðaðar töflur, um það bil 10 mm ± 0,2 mm að lengd og 5,5 mm ± 0,2 mm að breidd.

Halltada 20 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkugular, aflangar, filmuhúðaðar töflur, um það bil 12 mm ± 0,2 mm að lengd og 6,5 mm ± 0,2 mm að breidd.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum.

Til þess að tadalafíl verki þarf kynferðisleg örvun að koma til.

Halltada er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

#### *Fullorðnir karlmenn*

Ráðlagður skammtur er venjulega 10 mg, tekinn inn fyrir væntanlegar samfarir, með eða án matar.

Þeir sjúklingar sem ekki fá viðunandi verkun af 10 mg af tadalafili geta reynt að taka 20 mg. Taka skal lyfið minnst 30 mínútum fyrir samfarir.

Hámarksskammtur er einu sinni á sólarhring.

Halltada 10 mg og 20 mg, er ætlað til notkunar fyrir væntanlegar samfarir og er ekki ráðlagt til samfelldrar daglegar notkunar.

Hjá sjúklingum sem gera ráð fyrir tíðri notkun Halltada (þ.e. að minnsta kosti tvisvar í viku), skal íhuga hvort skömmtun einu sinni á dag með lægsta skammti af Halltada gæti verið hentugri, byggt á vali sjúklingsins og mati læknisins.

Hjá þessum sjúklingum er ráðlagður skammtur 5 mg einu sinni á dag, tekinn á u.þ.b. sama tíma dags. Skammtinn má minnka í 2,5 mg einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli. Halltada er ekki fánlegt í 2,5 mg, ef þörf er á að nota þann styrkleika er hann fánlegur frá öðrum framleiðendum.

Endurmeta skal reglulega hvort þessi skömmtun einu sinni á dag sé viðeigandi.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir karlar*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða sjúklinga.

##### *Karlar með skerta nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtabreytingu fyrir sjúklinga með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi. . Ráðlagður hámarksskammtur fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er 10 mg. Ekki er mælt með daglegri notkun tadalafils hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Karlar með skerta lifrastarfsemi*

Ráðlagður skammtur af Halltada er 10 mg sem tekinn er fyrir væntanlegt kynlíf með eða án matar. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Halltada fyrir sjúklinga með mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh Class C); ef lyfinu er ávísað skal læknirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta af tadalafil en 10 mg hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Skömmtun einu sinni á dag hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi; þar af leiðandi ef ávísuð skal læknirinn sem ávísar meðferðinni vandlega meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Karlar með sykursýki*

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir sjúklinga með sykursýki.

##### *Börn*

Notkun Halltada við rístruflunum á ekki við hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna

Tadalafil jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Talið er að það stafi af samanlögðum áhrifum nítrata og tadalafils á nitur oxíð/cGMP ferilinn. Þess vegna má ekki nota Halltada samhliða neinni tegund lífrænna nítrata (sjá kafla 4.5).

Halltada má ekki gefa körlum með hjartasjúkdóm sem ráðið er frá því að stunda kynlíf.  
Læknar skulu íhuga þá áhættu sem er af kynlífi fyrir sjúklinga með undirliggjandi hjartasjúkdóm.

Eftirtaldir sjúklingahópar með hjarta- og æðasjúkdóma tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum og eru þessir sjúkdómar því frábending fyrir notkun tadalafils:

- sjúklingar sem höfðu fengið hjartadrep á síðustu 90 dögum,
- sjúklingar með hvikula hjartaöng eða hjartaöng við samfarir,
- sjúklingar með hjartabilun af gráðu 2 eða hærri samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association) á síðustu 6 mánuðum
- sjúklingar með takttruflanir sem hafa ekki svarað meðferð, lágþrýsting (< 90/50 mmHg), eða háþrýsting sem hefur ekki svarað meðferð
- sjúklingar sem fengið hafa heilablóðfall á síðustu 6 mánuðum.

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki, eiga ekki að nota Halltada (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa PDE5 hemla að meðtöldu tadalafili samhliða guanýlatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Fyrir meðferð með Halltada

Kanna skal sjúkdómssögu og rannsókn gerð til greiningar á hvort um ristuflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins.

Áður en einhver meðferð við ristuflunum hefst skal læknirinn rannsaka ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar sem nokkur áhætta er fyrir hendi hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Tadalafil hefur æðavíkkandi eiginleika, sem valda vægri og tímabundinni lækkun blóðþrýstings (sjá kafla 5.1) og auka því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3).

Við mat á ristuflunum skal einnig kannað hvort undirliggjandi sjúkdómar gætu verið orsakavaldur og veita síðan viðeigandi meðferð eftir sjúkdómsgreiningu. Ekki er vitað hvort Halltada er virkt hjá sjúklingum sem hafa gengist undir grindarholsskurðaðgerð eða algert brott nám blöðruhálskirtils án þess að reynt væri að hlífa taugum.

##### Hjarta og æðar

Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar, þar með talið hjartadrep, skyndilegur hjartadauði, hvikul hjartaöng, sleglatakttruflanir, heilablóðföll, skammvinn blóðþurrðarköst, brjóstverkir, hjartsláttarónot og hraðtaktur hafa komið fram eftir markaðssetningu og/eða í klínískum rannsóknum. Flestir sjúklingar sem fengu slík einkenni höfðu sögu um áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Hins vegar er ekki unnt að ákveða

með vissu hvort þessi tilvik tengjast beint þessum áhættuþáttum, Halltada, stundun kynlífs eða blöndu þessara eða annarra þátta.

Samhliða gjöf tadalafile hjá sjúklingum sem taka alfa1 blokka, getur valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.5). Ekki er mælt með því að tadalafile sé gefið samhliða doxazósíni.

### Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafile og annarra PDE5-hemla. Greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafile eða öðrum PDE5-hemlum. Þar sem þetta getur átt við um alla sjúklinga sem eru útsettir fyrir tadalafile, skal ráðleggja sjúklingum að hætta töku Halltada og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

### Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

Greint hefur verið frá skyndilegu heyrnartapi eftir notkun tadalafile. Þó aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum þessara tilvika (svo sem aldur, sykursýki, háþrýstingur og saga um heyrnartap) á að ráðleggja sjúklingum að hætta að taka tadalafile og leita tafarlaust til læknis ef þeir finna fyrir skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnartapi.

### Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um öryggi af notkun einstakra skammta af tadalafile hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C). Ef Halltada er ávísað skal lækirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað.

### Standþína og vansköpun getnaðarlíms

Sjúklingar sem fá stinngu sem varir í 4 tíma eða meira skal ráðlagt að leita samstundis eftir aðstoð læknis. Sé langvinn stinning ekki meðhöndluð strax, geta vefir í getnaðarlim skemmst, sem getur valdið varanlegu getuleysi.

Halltada skal nota með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu getnaðarlíms (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði).

### Notkun samtímis CYP3A4 hemlum

Tadalafile skal gefið með varúð sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla (ritonavir, saquinavir, ketókonazól, ítracónazól og erýtrómýcín) því dæmi eru um aukið tadalafile álag (AUC) þegar þessi lyf eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

### Halltada og önnur lyf við rístruflunum

Ekki hafa verið rannsökuð áhrif og öryggi þess að nota tadalafile samhliða öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum. Upplýsa skal sjúklinga um það að ekki megi taka tadalafile samhliða slíkum lyfjum.

## Laktósi

Halltada inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með 10 mg og/eða 20 mg af tadalafil eins og fram kemur hér fyrir neðan. Í þeim rannsóknum á milliverkunum sem fóru eingöngu fram með 10 mg af tadalafil, er ekki unnt að útiloka milliverkanir með hærri skömmtum

#### Áhrif annarra efna á tadalafil

##### *Cýtókróm P450 hemlar*

Umbrot tadalafils fara aðallega fram fyrir áhrif CYP3A4. Ketókónazól (200 mg daglega) er sértækur CYP3A4 hemill sem tvöfaldaði álag (AUC) tadalafils (10 mg) og jók  $C_{max}$  um 15% samanborið við AUC og  $C_{max}$  þegar tadalafil var gefið eitt sér. Ketókónazól (400 mg daglega) fjórfaldaði álag (AUC) tadalafils (20 mg) og jók  $C_{max}$  um 22%. Ritonavir (200 mg tvisvar á dag) sem er próteasa hemill sem hemur CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 tvöfaldaði álag (AUC) tadalafils (20mg) en hafði engin áhrif á  $C_{max}$ . Þrátt fyrir að sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafi ekki farið fram, er mælt með að aðrir próteasa hemlar, svo sem saquinavir og aðrir CYP3A4 hemlar, eins og erytrómýcin, klaritromýcin, ítrakónazól og greipaldinsafi séu gefnir samhliða með varúð því líklegt er að þeir auki þéttni tadalafils í plasma (sjá kafla 4.4).

Þar af leiðandi gæti tíðni aukaverkana sem taldar eru upp í kafla 4.8 aukist.

##### *Flutningsprótein*

Hlutverk flutningspróteina (til dæmis p-glykóprótein) við útskilnað tadalafils er óþekkt. Milliverkanir við lyf sem hafa áhrif á flutningsprótein er því möguleg

##### *Cýtókróm P450 örvar*

Rifampicín sem örvar CYP3A4 lækkar AUC tadalafils um 88%, samanborið við AUC þegar tadalafil er gefið eitt sér (10 mg). Lækkuð útsetning gæti leitt til lækkunar á virkni tadalafils; ekki er vitað hversu mikil lækkunin á virkni er. Aðrir CYP3A4 örvar eins og fenóbarbital, fenýtóín eða karbamazepín gætu einnig lækkað plasmabéttni tadalafils.

#### Áhrif tadalafils á önnur lyf

##### *Nítröt*

Tadalafil (5, 10 og 20 mg) jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Því má ekki gefa sjúklingum Halltada samhliða neinum lífrænum nítrötum (sjá kafla 4.3). Niðurstöður klínískrar rannsóknar þar sem 150 einstaklingar fengu tadalafil 20 mg daglega í 7 daga og 0,4 mg nítróglýcerín undir tungu á ýmsum tímum, staðfesta að milliverkunin varði í meira en 24 tíma og ekki varð vart við þessa milliverkun 48 tímum eftir töku síðasta tadalafil skammts. Þegar gjöf nítrata er talin nauðsynleg við aðstæður sem eru lífshættulegar fyrir sjúkling sem hefur fengið einhvern skammt af Halltada (2,5 mg-20 mg) ávísað, skulu minnst 48 tímar vera liðnir frá síðasta Halltada skammti áður en gjöf nítrata er

íhuguð. Við þessar kringumstæður, ætti eingöngu að gefa nítröt undir eftirliti læknis með viðeigandi vöktun á blóðþrýstingi.

#### *Blóðþrýstingslækkandi lyf (þ.m.t. kalsíumgangablokkar)*

Samhliða gjöf af doxazósíni (4 og 8 mg á dag) og tadalafili (5 mg daglega og 20 mg sem stakur skammtur) eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfa blokka. Áhrifin vara að minnsta kosti í 12 tíma og geta verið með einkennum, þar með talið yfirlið. Því er ekki mælt með slíkri samhliða meðferð (sjá kafla 4.4). Í rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru á takmörkuðum hópi heilbrigðra sjálfboðaliða var ekki tilkynnt um þessi áhrif við notkun á alfuzósíni eða tamsúlosíni. Samt sem áður skal gæta varúðar þegar tadalafil er notað af sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með einhverjum alfa blokkum, og sérstaklega hjá öldruðum. Lágmarksskammtar skulu vera notaðir í upphafi meðferðar og skammtarnir síðan auknir stig af stigi.

Í lyfjafræðirannsóknum á lyfhrifum var kannað hvort tadalafil yki blóðþrýstingslækkandi áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja. Helstu flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja voru rannsakaðir þar með taldir kalsíumgangalokar (amlóðipín), ACE (angiotensín converting enzyme) hemlar (enalapríl), betaadrenvirkir viðtakablokkar (metóprólól), tíazíð þvagræsilyf (bendroflúazíð), og angiotensín II viðtakablokkar (ýmsar tegundir og skammtar, einir sér eða samhliða með tíazíðum kalsíumgangalokum, betablokkum og/eða alfablokkum). Tadalafil (10 mg ef frá eru taldar rannsóknir með angiotensín II viðtakablokkum og amlóðipín, en þá var 20 mg skammtur notaður) hafði engar klínískar marktækar milliverkanir við neinn þessara lyfjaflokka. Í annarri klínískri rannsókn á lyfhrifum tadalafils (20 mg) var samhliða meðferð rannsökuð með allt að 4 flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hjá einstaklingum sem tóku mörg blóðþrýstingslækkandi lyf, virtust breytingar á blóðþrýstingi við komu á göngudeild tengjast því hversu góð blóðþrýstingsstjórn var. Hjá einstaklingum í rannsókninni þar sem náðst hafði góð blóðþrýstingsstjórn, var blóðþrýstingslækkunin í lágmarki og svipuð því sem sést hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá einstaklingum í rannsókninni sem höfðu ekki svarað blóðþrýstingslækkandi meðferð, var lækkunin meiri en tengdist ekki blóðþrýstingslækkandi einkennum hjá meirihluta sjúklinganna. Tadalafil 20 mg samhliða meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur valdið blóðþrýstingslækkun, sem (undantekning alfa blokkar - sjá hér að ofan) er venjulega væg og hefur líklega engin klínískt áhrif. Greining á gögnum úr 3 stigs rannsóknum sýndi engan mun á aukaverkunum hjá sjúklingum sem tóku tadalafil með eða án blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hins vegar skal veita þessum sjúklingum viðeigandi upplýsingar um mögulega blóðþrýstingslækkun ef þeir eru meðhöndlaðir með blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### *Riokígúat*

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu tadalafili (sjá kafla 4.3).

#### *5- alfa redúktasa hemlar*

Ekki komu fram neinar nýjar aukaverkanir í klínískum rannsóknum þegar áhrif tadalafils 5 mg gefið ásamt finasterid 5 mg, voru borin saman við áhrif lyfleysu gefin ásamt finasteride 5 mg á einkenni góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils (BPH). Samt sem áður skal gæta varúðar þegar tadalafil er gefið með 5-ARIs, vegna þess að ekki hefur farið fram formleg rannsókn á milliverkunum talafils og 5-alfa redúktasa hemla (5-ARIs).

#### *CYP1A2 hvarfefni (t.d. teófyllín)*

Þegar tadalafil 10 mg var gefið samhliða teófýllíni (ósértækur fosfódiesterasa hemill) í rannsókn á lyfhrifum, fannst engin milliverkun við lyfjahvörf. Einungis varð vart við væga aukningu á hjartslætti

(3,5 slög/mín.). Þrátt fyrir að þetta séu væg áhrif og hafi ekki haft klíniska þýðingu í þessari rannsókn skulu þau höfð í huga ef þessi lyf eru gefin samhliða.

#### *Etinýlestradíól og terbútalín*

Sýnt hefur verið fram á að tadalafil auki aðgengi etinýlestradíóls til inntöku; gera má ráð fyrir svipaðri aukningu á aðgengi terbútalíns til inntöku, þó klínísk áhrif séu óþekkt.

#### *Áfengi*

Tadalafil (10 eða 20 mg) hafði engin áhrif á þéttni áfengis í blóði (hámarks meðalþéttni í blóði 0,08%). Auk þess fundust engar breytingar á þéttni tadalafils 3 tímum eftir samhliða notkun áfengis. Áfengisgjöf var hagað til að hámarka frásogshraða áfengis (fastandi að morgni og engin fæðuinntaka heimiluð fyrr en 2 tímum eftir gjöf áfengis). Tadalafil (20 mg) jók ekki meðaltals blóðþrýstingslækkandi áhrif áfengis (0,7 g/kg eða um 180 ml af 40% áfengi [vodka] í 80 kg karlmann) en sumir einstaklingar urðu varir við stöðubundinn svima og réttstöðu blóðþrýstingslækkun. Þegar tadalafil var gefið samhliða lægri skömmtum áfengis (0,6 g/kg), varð ekki vart við blóðþrýstingslækkun og tíðni svima var sambærileg við áfengi eitt sér. Tadalafil (10 mg) jók ekki áhrif áfengis á skilvitlega starfsemi.

#### *Lyf sem umbrotin eru af cytókróm P450*

Ekki er talið að tadalafil hafi klínísk áhrif til hömlunar eða aukningar á útskilnaði lyfja sem eru umbrotin af CYP450 samsætuformum. Rannsóknir hafa staðfest að tadalafil hvorki hemur né örvar CYP450 samsætuform, þar með talin CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

#### *CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarín)*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á AUC S-warfaríns, eða R-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) og tadalafil hafði engin áhrif á lengingu prótrombín tíma sem warfarín veldur.

#### *Aspirín*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma sem acetýlsalicýlsýra veldur.

#### *Sykursýkilyf*

Rannsóknir á milliverkunum við sykursýkilyf hafa ekki verið framkvæmdar.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Halltada er ekki ætlað fyrir konur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tadalafil hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis er æskilegt að forðast notkun Halltada á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Gögn sem liggja fyrir um lyfhrif/eituráhrif hjá dýrum hafa sýnt að tadalafil berst yfir í mjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn á brjósti. Halltada á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

### Frjósemi

Áhrif sem sáust hjá hundum gætu bent til skerðingar frjósemi. Tvær síðari klínískar rannsóknir benda til þess að slíkir áhrif séu ólíkleg hjá mönnum, þó fækkun sáðfrumna hafi sést hjá sumum karlmönnum (sjá kafla 5.1 og 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tadalafil hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima í lyfleysu og tadalafil örmum klínískra rannsókna hafi verið svipuð, skulu sjúklingar vera meðvitandi um hvernig Halltada verkar á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa verið skráðar hjá sjúklingum sem taka tadalafil við rístruflunum eða góðkynja stækkun blöðruhálskirtils eru höfuðverkur, meltingartruflanir bakverkur og vöðvaverkir, en þar eykst tíðnin með vaxandi skammti af tadalafil. Aukaverkanir sem tilkynnt var um voru tímabundnar og yfirleitt vægar eða miðlungs alvarlegar. Flest tilfelli höfuðverkja sem tilkynnt var um þegar tadalafil var tekið einu sinni á dag komu fram á fyrstu 10 til 30 dögum frá upphafi meðferðar.

##### Samantekt á aukaverkunum

Taflan hér að neðan sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu og í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (sem samanstóð af 8.022 sjúklingum á tadalafil og 4.422 sjúklingum á lyfleysu) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með tadalafil eftir þörfum og einu sinni á dag sem meðferð við rístruflunum og einu sinni á dag sem meðferð við góðkynja stækkun blöðruhálskirtils.

Tíðniflokkar: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Algengar           | Sjaldgæfar  | Mjög sjaldgæfar                                   | Tíðni ekki þekkt                                                                                                                                                                         |
|--------------------|-------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ónæmiskerfi</i> |             |                                                   |                                                                                                                                                                                          |
|                    |             | Ofnæmisviðbrögð                                   | Ofnæmisbjúgur <sup>2</sup>                                                                                                                                                               |
| <i>Taugakerfi</i>  |             |                                                   |                                                                                                                                                                                          |
|                    | Höfuðverkur | Sundl                                             | Heilablóðfall <sup>1</sup> (þar með talin blæðingatilvik)<br>Yfirlið<br>Skammvinnt blóðþurrðarkast <sup>1</sup> ,<br>Mígreni <sup>2</sup><br>Flog <sup>2</sup><br>Tímabundið minnisleysi |
| <i>Augu</i>        |             |                                                   |                                                                                                                                                                                          |
|                    |             | Þokusjón<br>Tilfinning sem lýst er sem augnverkur | Skert sjónssvið,<br>Þroti í augnlokum,<br>Aukið blóðflæði í augnslímu                                                                                                                    |



|                                                          |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |                                              |                                                     | (blóðhlaupin augu),<br>Framlægur sjónkvilli<br>vegna blóðþurrðar án<br>slagæðabólgu (Non-<br>arteritic anterior<br>ischaemic optic<br>neuropathy<br>(NAION)) <sup>2</sup><br>Æðaprengingar í<br>sjónhimnu <sup>2</sup> |
| <i>Eyru og vöfundarhús</i>                               |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Eyrnasuð                                            | Skyndilegt heyrnartap                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Hjarta<sup>1</sup></i>                                |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Hraðtaktur<br>Hjartsláttarónot                      | Hjartadrep<br>Óstöðug hjartaöng <sup>2</sup><br>Óreglulegur<br>Sleglataktur <sup>2</sup>                                                                                                                               |
| <i>Æðar</i>                                              |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          | Andlitsroði                                  | Lágþrýstingur <sup>3</sup><br>Háþrýstingur          |                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Öndunarfæri brjósthol og miðmæti</i>                  |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          | Nefstífla                                    | Mæði, Blóðnasir                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Meltingarfæri</i>                                     |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          | Meltingartruflanir                           | Kviðverkir<br>Uppköst<br>Ógleði<br>Vélindabakflæði  |                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Húð og undirhúð</i>                                   |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Útbrot                                              | Ofsakláði<br>Stevens-Johnson<br>heilkenni <sup>2</sup><br>SkinNFLagningsbólga <sup>2</sup><br>Ofsviti                                                                                                                  |
| <i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>                            |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          | Bakverkur<br>Vöðvaverkur<br>Verkur í útlimum |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Nýru og þvaggfæri</i>                                 |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Blóðmiga                                            |                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Æxlunarfæri og brjóst</i>                             |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Lengd stinning                                      | Sístaða reðurs<br>Reðurblæðing,<br>blóðsæði                                                                                                                                                                            |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> |                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                          |                                              | Brjóstverkur <sup>1</sup><br>Útlímabjúgur<br>Þreyta | Þroti í andliti <sup>2</sup><br>Skyndilegur<br>hjartadauði <sup>1, 2</sup>                                                                                                                                             |

(1) Flestir þeirra sjúklinga voru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum fyrir (sjá kafla 4.4).

(2) Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu en hafa ekki komið fram í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

(3) Algengara þegar tadalafile er gefið sjúklingum sem einnig eru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

### Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

Greint hefur verið frá lítilsháttar hærri tíðni af afbrigðilegum hjartarafritum, sérstaklega hægum sínustakti, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með tadalafile einu sinni á dag samborðið við lyfleysu. Flest þessi afbrigðilegu hjartarafrita tengdust ekki aukaverkunum

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmarkaðar niðurstöður liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 65 ára sem hafa fengið tadalafile í klínískum rannsóknum, annaðhvort sem meðferð við ristuflunum eða sem meðferð við góðkynja stækkun blöðruhálskirtils. Í klínískum rannsóknum á notkun tadalafile eftir þörfum við ristuflunum var tilkynnt oftast um niðurgang hjá sjúklingum sem voru eldri en 65 ára. Í klínískum rannsóknum þar sem 5 mg tadalafile var tekið einu sinni á dag við góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, var oftast tilkynnt um sundl og niðurgang hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtum**

Heilbrigðir einstaklingar hafa fengið allt að 500 mg einstaka skammta og sjúklingar hafa fengið allt að 100 mg daglega í endurteknum skömmtum. Aukaverkanir voru svipaðar eins og sést hafa með lægri skömmtum. Við ofskömmtum skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafile.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við stinningarvandamáli, ATC flokkur: G04BE08.

### Verkunarháttur

Tadalafile er sértækur, afturkræfur hemill á hringlaga guanósíneinfosfat (cGMP)-sértækan fosfódiesterasa af tegund 5 (PDE5). Kynferðisleg örvun veldur staðbundinni losun á nituroxíði, hömlun á PDE5 með tadalafile eykur magn cGMP í reðurgroppu. Það leiðir til slökunar í mjúkvefjum og innstreymi blóðs í stinningarvef getnaðarlíms, sem veldur stinngu. Tadalafile hefur engin áhrif án kynferðislegrar örvunar.

### Lyfhrif

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tadalafile er sértækur hemill á PDE5. PDE5 er ensím í mjúkvef reðurgroppu, mjúkvef í æðum og innyflum, vöðvavef, blóðflögum, nýrum, lungum og litla heila. Verkun tadalafile er meiri á PDE5 en aðra fosfódiesterasa. Tadalafile er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE1, PDE2 og PDE4 ensímin, sem finnast í hjarta, heila, æðum, lifur og öðrum líffærum. Tadalafile er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE3, sem eru ensím í hjarta og æðum. Þessi sértækni á PDE5

umfram PDE3 er mikilvæg vegna þess að PDE3 er ensím sem hefur áhrif á samdráttarhæfni hjartavöðva. Auk þess er tadalafil um 700 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE6, sem er ensím í sjónhimnu sem hefur áhrif á skynjun ljóss. Tadalafil er einnig >10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE7 til og með PDE10.

### Verkun og öryggi

Þrjár klínískar rannsóknir voru framkvæmdar á 1054 sjúklingum við heimilisaðstæður til að ákvarða verkunarlengd tadalafil. Tadalafil sýndi tölfraðilega marktæka bót á stinngu og getu til að stunda kynlíf í allt að 36 tíma eftir inntöku, ásamt getu sjúklinga til að ná og viðhalda stinngu samanborið við lyfleysu allt niður í 16 mínútum eftir inntöku.

Samanburður á tadalafili við lyfleysu í heilbrigðum einstaklingum sýndi ekki marktækan mun á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækun hvors um sig var 1,6/0,8 mmHg) í liggjandi stöðu, samsvarandi mælingar í standandi stöðu á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækun hvors um sig var 0,2/4,6 mmHg) og engin áhrif á hjartsláttartíðni.

Í rannsókn til að meta áhrif tadalafils á sjón, fundust engin áhrif á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lága sækni tadalafils í PDE6 samanborið við PDE5. Tilkynningar um breytingar á hæfni til að greina á milli lita voru mjög sjaldgæfar (<0,1%) í klínískum rannsóknum.

Þrjár rannsóknir á karlmönnum voru settar upp til að meta hugsanleg áhrif á sæðisframleiðslu við daglega notkun tadalafil 10 mg (ein 6 mánaða rannsókn) og 20 mg (ein 6 mánaða og ein 9 mánaða rannsókn). Í tveimur af þessum rannsóknum varð vart við lækun á fjölda og þétni sæðisfrumna sem tengdist tadalafil meðferðinni en ólíklegt er að þetta hafi klíníska þýðingu. Þessi áhrif voru ekki tengd breytingum á öðrum breytum svo sem hreyfingu, útliti sæðisfrumna og FSH (follicle stimulating hormón).

Lagt hefur verið mat á mismunandi skammta tadalafils á bilinu 2 til 100 mg í 16 klínískum rannsóknum hjá 3250 sjúklingum með mismikil stinningarvandamál (væg, meðal og alvarleg) af mismunandi orsökum, uppruna, á breytilegum aldri (21-86 ára) og af mismunandi þjóðerni. Flestir sjúklingarnir höfðu sögu um stinningarvandamál sem hafði varað í að minnsta kosti 1 ár. Í rannsóknum fyrir markaðssetningu á virkni lyfsins meðal almennings, töldu 81% sjúklinganna að tadalafil hefði jákvæð áhrif á stinngu samanborið við 35% með lyfleysu. Ennfremur töldu sjúklingar í öllum stinningarvandamálaflokkunum að tadalafil hefði jákvæð áhrif á stinngu (86%, 83% og 72% hver um sig hjá hópum með vægum, meðal og alvarlegum stinningarvandamál, samanborið við 45%, 42% og 19% með lyfleysu). Í rannsóknum fyrir markaðssetningu á virkni sýndi tadalafil 75% árangur við stundun kynlífs hjá þeim sjúklingum sem fengu lyfið samanborið við 32% með lyfleysu.

Í 12 vikna rannsókn hjá 186 sjúklingum (142 tadalafil, 44 lyfleysa) með rístruflanir vegna mænuskaða, bætti tadalafil marktækt rístruflanirnar og var meðalhluftfall samfara sem tókust hjá einstaklingi hjá sjúklingum sem fengu tadalafil 10 mg eða 20 mg (sveigjanlegir skammtar, eftir þörfum) 48% samanborið við 17% með lyfleysu.

### Börn

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun (Duchenne muscular dystrophy) og sáust engar vísbendingar um verkun í henni. Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á notkun tadalafils hjá þremur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 331 dreng á aldrinum 7-14 ára með Duchenne vöðvarýrnun, sem fengu samhliða meðferð með barksterum. Í rannsókninni var 48-vikna tvíblint tímabil þar sem þátttakendum var slembiraðað til að fá daglega 0,3 mg/kg af tadalafili, 0,6 mg/kg af tadalafili eða lyfleysu. Tadalafil sýndi enga virkni við að hægja á hrörnun hreyfingu, sem var

aðalendapunktur rannsóknarinnar, mæld með 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD): breyting á 6MWD eftir 48 vikur var að meðaltali -51,0 metrar (m) í hópnum sem fékk lyfleysu, borið saman við -64,7 m í hópnum sem fékk 0,3 mg/kg af tadalafili ( $p=0,307$ ) og -59,1 m í hópnum sem fékk 0,6 mg/kg af tadalafili ( $p=0,538$ ) (aðferð minnstu fervika (least squares)). Ekki voru heldur neinar vísbendingar um verkun í neinni af viðbótargreiningunum sem gerðar voru í rannsókninni. Heildarniðurstöður varðandi öryggi í þessari rannsókn voru í góðu samræmi við þekkt öryggissnið tadalafils og þær aukaverkanir sem búast má við hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun sem fá barkstera.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tadalafil hjá öllum undirhópum barna við rístruflunum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Tadalafil frásogast skjótt eftir inntöku og nær hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) að miðgildi 2 tímum eftir inntöku. Algjört aðgengi tadalafils eftir inntöku hefur ekki verið mælt. Frásogshraði og heildarfrásog er óháð fæðuinntöku, því má taka tadalafil án tillits til máltíða. Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásog.

### Dreifing

Meðaldreifirúmmál er um 63 l, sem bendir til þess að tadalafil dreifist um vefi. Við virka þéttni í plasma eru 94% tadalafils próteinbundin. Próteinbinding er óháð skerðingu á nýrnastarfsemi.

Minna en 0,0005% af innteknum skammti finnst í sæðisvökva heilbrigðra einstaklinga.

### Umbrot

Aðalumbrot tadalafils fara fram í cýtókróm P450 (CYP) 3A4 samsætu. Aðalumbrotsefnið er metýlcatechol glúkúroníð. Það er að minnsta kosti 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það hafi nein klínísk áhrif.

### Brotthvarf

Meðal úthreinsun tadalafils eftir inntöku er 2,5 l/klst. og meðal helmingunartími er 17,5 tímar hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadalafil er skilið að mestu út sem óvirk umbrotsefni, einkum með hægðum (um 61% af skammtinum) og í minna mæli með þvagi (um 36% af skammtinum).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf tadalafils hjá heilbrigðum einstaklingum eru línuleg með tilliti til tíma og skammts. Á skammtabilinu 2,5 til 20 mg, eykst AUC í hlutfalli við skammt. Plasmapéttni nær jafnvægi innan 5 daga eftir inntöku einu sinni á dag.

Lyfjahvörf hjá hópum með stinningarvandamál eru svipuð eins og hjá heilbrigðum einstaklingum sem hafa engin stinningarvandamál.

### Sérstakir hópar

*Aldraðir*

Heilbrigðir aldraðir einstaklingar (65 ára og eldri), höfðu lægri úthreinsun eftir inntöku tadalafils, sem leiddi til 25% hærri AUC samanborið við heilbrigða einstaklinga á aldrinum 19 til 45 ára. Þessi áhrif aldurs eru ekki klínískt marktæk og gefa ekki tilefni til skammtabreytinga.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungs (kreatínín úthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem voru í blóðskilun, var álag (AUC) tadalafils um tvöfalt hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum tadalafil skammti (5 til 20 mg). Hjá sjúklingum í blóðskilun var  $C_{max}$  41% hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafils.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga og miðlungs skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh Class A og B) er álag (AUC) tadalafils sambærileg við heilbrigða einstaklinga eftir gjöf 10 mg skammts. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi tadalafil fyrir sjúklinga með mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh Class C). Ef tadalafil er ávísað skal lækinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

#### *Sjúklingar með sykursýki*

Sjúklingar með sykursýki hafa um 19% lægri AUC eftir inntöku tadalafils samanborið við heilbrigða einstaklinga. Þessi munur gefur ekki tilefni til skammtabreytinga.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Engar vísbendingar hafa fundist um stökkbreytingar, eituráhrif á fósturvísi eða fóstur í rottum eða músum sem fengu allt að 1000 mg/kg/dag af tadalafili. Í rannsóknum á þroska afkvæma rottna fyrir og eftir fæðingu var skammturinn 30mg/kg/dag ákvarðaður óvirkur. Við þennan skammt var reiknað AUC fyrir frítt tadalafil í rottu á meðgöngu um 18 sinnum hærra en AUC hjá mönnum við 20 mg skammt.

Engin merki fundust um minni frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum. Hjá hundum sem fengu frá 25 mg/kg/dag eða meira tadalafil skammta daglega í 6 til 12 mánuði (samsvarandi að minnsta kosti þrefaldri mestu blóðþéttni [spannar 3,7 – 18,6] sem sést hjá mönnum eftir einn 20 mg skammt) fundust breytingar á þekjuvef í sáðpíplum sem leiddi til minni sæðisframleiðslu hjá fáeinum hundum. Sjá einnig kafla 5.1.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **Töflukjarni**

Laktósa einhýdrat

Maíssterkja

Forhleypt (maís) sterkja

Krospovidón

*Natriumlárylsúlfat*  
Magnesíumsterat

**Filmuhúð- Opadry II 32K32328 gulur (10 mg) - Opadry II 32K12884 gulur (20 mg)**

Laktósa einhýdrat  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Tríasetín (E1518)  
Gult járnóxið (E172)

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

**6.3 Geymslupól**

3 ár

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Filmuhúðaðar töflur pakkaðar í PVC/PCTFE/PVC-ál þynnur

Halltada 10 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupökkum sem innihalda 4, 8 eða 12 filmuhúðaðar töflur.

Halltada 20 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupökkum sem innihalda 4, 8 eða 12 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Williams & Halls ehf  
Reykjavíkurvegi 76  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

10 mg: IS/1/24/108/02  
20 mg: IS/1/24/108/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. desember 2024.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

25. nóvember 2025.