

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Talmanco 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 237,9 mg laktózy (234,5 mg bezvodé laktózy a 3,4 mg laktózy jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta (o průměru přibližně 10,7 mm) se zkosenými hranami. Na jedné straně tablety je vyraženo "M" a na druhé "TA20".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO, ke zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.

Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 2 roky a více s plicní arteriální hypertenzí (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a monitorována lékařem se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (dvě potahované tablety o síle 20 mg) podávaná jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 roky až 17 let)

Doporučené denní dávky založené na kategoriích věku a tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů jsou uvedeny níže.

Věk a/nebo tělesná hmotnost pediatrického pacienta	Doporučená denní dávka a režim dávkování
Věk ≥ 2 roky Tělesná hmotnost ≥ 40 kg Tělesná hmotnost < 40 kg	40 mg (dvě 20mg tablety) jednou denně 20 mg (jedna 20mg tableta nebo 10 ml perorální suspenze, tadalafil o koncentraci 2 mg/ml*) jednou denně

*Perorální suspenze je dostupná k podání pediatrickým pacientům, kteří potřebují dávku 20 mg a nejsou schopni polykat tablety.

U pacientů ve věku < 2 roky nejsou z klinických hodnocení dostupné žádné PK údaje nebo údaje o účinnosti. Nejvhodnější dávka tadalafilu u dětí ve věku 6 měsíců až < 2 roky nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není tadalafil pro tuto věkovou podskupinu doporučen.

Opožděné podání dávky, vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud dojde k opoždění podání dávky tadalafilu, ale dávka je podána ve stejný den, dávku je třeba užít beze změn režimu podávání následných dávek. Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti nemají užívat dávku navíc.

Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud dojde ke zvracení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 40 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s mírnou až středně závažnou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída A a B) může být zvažena zahajovací dávka 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater lze zvážit zahajovací dávku 10 mg jednou denně.

U pacientů všech věkových skupin má při předepsání tadalafilu předepisující lékař provést pečlivé posouzení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli v klinickém hodnocení, a proto se u nich použití tadalafilu nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk < 2 roky)

Dávkování a účinnost tadalafilu u dětí ve věku < 2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek Talmanco je určen k perorálnímu podání.

Potahované tablety se mají polknout celé, zapít vodou, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech.

Závažná hypotenze (<90/50 mmHg).

Tadalafil vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití tadalafilu u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearteritické přední ischemické neuropatie optiku (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz část 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární onemocnění

Do klinických hodnocení PAH nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami:

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí neupravenou léčbou

Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů, týkajících se podání tadalafilu pacientům s venookluzním onemocněním, se podání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se po podání tadalafilu objeví známky plicního edému, měla by být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou mít za následek přechodné snížení krevního tlaku. Lékaři mají pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými stavy, jako je závažná obstrukce výtokového traktu levé komory, ztráta tekutin, vegetativní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být nepříznivě ovlivněni těmito vazodilatačními účinky.

U pacientů užívajících alfa₁ blokátory může současné podání tadalafilu vést v některých případech k symptomatické hypotenzi. (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se proto nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR – Central Serous Chorioretinopathy) a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat, týkající se případů NAION, naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienty, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení přestal tadalafil užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a předchozí historie ztráty sluchu), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nemožností ovlivnit clearance dialýzou není podání tadalafilu doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli zkoumáni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Priapismus a anatomické deformity penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny mají neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Tadalafil je třeba používat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů trpících onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Používání s induktory nebo inhibitory CYP3A4

Použití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících chronicky silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin (viz bod 4.5).

Použití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících současně silné inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir (viz bod 4.5).

Léčba erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s dalšími inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla studována. Pacienti mají být informováni, aby tadalafil s těmito léčivými přípravky neužívali.

Prostacyclin a jeho analoga

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného společně s prostacyklinem a jeho analogy nebyla studována v kontrolovaných klinických hodnoceních. V případě společného podávání je proto nutná zvýšená opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů již užívajících bosentan (viz body 4.5 a 5.1).

Pomocné látky se známým účinkem

Tablety přípravku Talmanco obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými s dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu po jednorázovém podání (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15%, ve srovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro tadalafil samotný. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) čtyřnásobně a C_{max} o 22%.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně), zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) o 32% a snížil C_{max} o 30%.

Induktory cytochromu P450

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravděpodobně CYP2C19, snížil při vícenásobném společném podávání systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27 %. Účinnost tadalafilu nebyla u pacientů užívajících bosentan přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a C_{max}) bosentan a jeho metabolitů.

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endotelin-1 nebyla studována.

Antimikrobiální látky (např. rifampicin)

Induktor CYP3A4 rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88% a C_{max} o 46%, oproti hodnotám AUC a C_{max} pro tadalafil samotný (10 mg).

Účinky tadalafilu na jiné léčivé přípravky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Použití tadalafilu u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově) zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu nebo tamsulosinu.

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv podávané samostatně nebo jako součást kombinované léčby. U pacientů užívajících vícečetná antihypertenziva, jejichž hypertenze nebyla dostatečně upravena, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku ve srovnání s pacienty, jejichž hypertenze byla dobře upravena terapií a kteří vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou doxazosinu - viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné.

Riocigvát

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických hodnoceních bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Při podání tadalafilu 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 úderu za minutu) zvýšení tepové frekvence.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu nebo R-warfarinu (substrát CYP2C9), ani neovlivnil změny protrombinového času vyvolané warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

Perorální kontraceptiva

V ustáleném stavu zvyšoval tadalafil (40 mg jednou denně) expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % oproti perorálnímu kontraceptivu podanému s placebem. Nedošlo ke statisticky významnému účinku na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadalafillem zprostředkovanou inhibicí intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu se může očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně kvůli tadalafillem zprostředkované inhibici intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu při současném užití s alkoholem. Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže), u některých subjektů však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě populační PK analýzy jsou odhady zdánlivé clearance (CL/F) a účinky bosentanu na CL/F u pediatrických pacientů podobné těm pozorovaným u dospělých pacientů s PAH. Při používání tadalafilu s bosentanem se úprava dávky nepovažuje za nutnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tadalafilu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyvarovat se v průběhu těhotenství použití tadalafilu.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tadalafilu do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Tadalafil se během kojení nemá podávat.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky, které mohou indikovat zhoršení fertility. Dvě následná klinická hodnocení naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tadalafil má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o četnosti výskytu závratí jsou v klinických hodnoceních podobné pro placebo i tadalafil, pacienti mají znát svoji reakci na tadalafil dříve, než budou řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u ≥ 10 % pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, myalgie, nasofaryngitida a bolest končetin. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obecně mírně až středně závažné. U pacientů nad 75 let jsou údaje týkající se nežádoucích účinků omezené.

V pivotalní placebem kontrolované studii použití tadalafilu k léčbě PAH bylo tadalafilem v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tři sta padesát sedm (357) subjektů, kteří dokončili pivotalní studii se poté účastnili dlouhodobé následné studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou vyjmenovány nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PAH užívajících tadalafil v průběhu placebem kontrolovaného klinického hodnocení. V tabulce jsou zahrnuty také některé nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických hodnoceních a/nebo v postmarketingovém sledování tadalafilu užívaného při léčbě mužské erektilní dysfunkce. Frekvence výskytu těchto příhod je označena buď jako „Není známo“ vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z klinického hodnocení z pivotalní placebem kontrolované studie použití tadalafilu.

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
	hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění			nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole, centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus		náhlá ztráta sluchu
<i>Srdeční poruchy</i>				
	palpitace ^{2, 5}	náhlé úmrtí z kardiálních příčin ^{2, 5} tachykardie ^{2, 5}		nestabilní angina pectoris, komorová arytmie, infarkt myokardu ²
<i>Cévní poruchy</i>				
návaly	hypotenze	hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
nasofaryngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
	vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
myalgie, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		Hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	faciální edém, bolest na hrudi ²			

¹ Příhody nebyly hlášeny v registračních hodnoceních a jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z postmarketingového sledování nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce.

² Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.

³ Aktuální zahrnuté termíny dle MedDRA jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v podbřišku, bolest v nadbřišku a žaludeční diskomfort.

⁴ Klinické non-MedDRA termíny zahrnují hlášení abnormálních/nadměrných menstruačních krvácivých stavů jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální hemoragie.

⁵ Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z postmarketingového sledování nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce, mimo to jsou odhady frekvence výskytu založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech s nežádoucím účinkem v pilotní placebem kontrolované studii tadalafilu.

⁶ Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy. Může k ní dojít na začátku léčby a časem se v průběhu léčby snižuje.

Pediatrická populace

Celkem bylo tadalafilem v klinických hodnoceních (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) léčeno 51 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2,5 do 17 let. V neintervenci peregistrační studii (H6D-JE-TD01) bylo tadalafilem léčeno celkem 391 pediatrických pacientů s PAH ve věku od novorozence do < 18 let. Po podání tadalafilu byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících podobné těm pozorovaným u dospělých. Vzhledem k rozdílu v designu studií, velikosti vzorku, pohlaví, rozpětí věku a dávkách jsou poznatky týkající se bezpečnosti z těchto hodnocení uvedeny samostatně níže.

Placebem kontrolované klinické hodnocení u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVHV)

V randomizované, placebem kontrolované studii u 35 pacientů s PAH ve věku od 6,2 do 17,9 let (medián věku 14,2 let) bylo po dobu 24 týdnů léčeno celkem 17 pacientů jednou denně tadalafilem 20 mg (kohorta se střední tělesnou hmotností, ≥ 25 kg až < 40 kg) nebo 40 mg (kohorta s vysokou tělesnou hmotností, ≥ 40 kg) a 18 pacientů bylo léčeno placebem. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které se vyskytly u ≥ 2 pacientů léčených tadalafilem, byla bolest hlavy (29,4 %), infekce horních cest dýchacích a chřipka (každá 17,6 %) a artralgie a epistaxe (každá 11,8 %). Nebyla hlášena žádná úmrtí ani žádné závažné nežádoucí příhody. Z 35 pediatrických pacientů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo 32 pacientů do 24měsíční dlouhodobé nezaslepené extenze a 26 pacientů následně sledování dokončilo. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nekontrolovaná studie farmakokinetiky u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVIG)

Ve studii s vícenásobným zvýšením dávky u pediatrických pacientů obdrželo 19 pacientů s mediánem věku 10,9 let [rozpětí 2,5–17 let] jednou denně tadalafil v rámci nezaslepeného léčebného období v délce trvání 10 týdnů (1. období) a v rámci dalších až 24 měsíců extenze (2. období). U 8 pacientů

(42,1 %) byly hlášeny závažné nežádoucí příhody. Jednalo se o plicní hypertenzi (21,0 %), virovou infekci (10,5 %), a srdeční selhání, gastritidu, pyrexii, diabetes mellitus 1. typu, febrilní křeče, presynkopu, epileptické záchvaty a ovariální cystu (každá 5,3 %). Žádný pacient léčbu v důsledku nežádoucích příhod neukončil. Nežádoucí příhody vznikající při léčbě (TEAE) byly hlášeny u 18 pacientů (94,7 %) a nejčastějšími nežádoucími příhodami vznikajícími při léčbě (vyskytujícími se u ≥ 5 pacientů) byla bolest hlavy, pyrexie, virová infekce horních cest dýchacích a zvracení. Byla hlášena dvě úmrtí.

Poregistrační studie u pediatrických pacientů (H6D-JE-TD01)

V průběhu neintervenční poregistrační studie v Japonsku, která zahrnula 391 pediatrických pacientů s PAH (maximální období sledování 2 roky), byly získány bezpečnostní údaje. Průměrný věk pacientů ve studii byl $5,7 \pm 5,3$ let, včetně 79 pacientů ve věku < 1 rok, 41 pacientů ve věku 1 až < 2 roky, 122 pacientů ve věku 2 až 6 let, 110 pacientů ve věku 7 až 14 let a 39 pacientů ve věku 15 až 17 let. U 123 pacientů (31,5 %) byly hlášeny nežádoucí příhody. Incidence nežádoucích příhod (u ≥ 5 pacientů) byly plicní hypertenze (3,6 %); bolest hlavy (2,8 %); srdeční selhání a snížený počet krevních destiček (každá 2,0 %); epistaxe a infekce horních cest dýchacích (každá 1,8 %); bronchitida, průjem a abnormální jaterní funkce (každá 1,5 %); gastroenteritida, gastroenteropatie se ztrátou bílkovin a zvýšení aspartátaminotransferázy (každá 1,3 %). Incidence závažných nežádoucích příhod byla 12,0 % (u ≥ 3 pacientů), včetně plicní hypertenze (3,6 %), srdečního selhání (1,5 %) a pneumonie (0,8 %). Bylo hlášeno 16 úmrtí (4,1 %); žádné nemělo souvislost s tadalafilem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studiích s jednorázovými dávkami až 500 mg podávanými zdravým dobrovolníkům a s opakovanými denními dávkami do 100 mg u pacientů s erektilní dysfunkcí byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách.

V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky používané při poruchách erekce, ATC kód: G04BE08

Mechanismus účinku

Tadalafil je silný a selektivní inhibitor PDE5, enzymu odpovědného za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Plicní arteriální hypertenze je spojená s porušeným uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a s následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4 enzymům, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách,

játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000 násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s arteriální hypertenzí. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až do 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorexigenu, s infekcí virem způsobujícím u člověka selhání imunity (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně 1 rok trvajícího vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (např. defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (v rozmezí od 14 do 90 let), většina byli běloši (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a PAH spojená se systémovou kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná hodnota testu vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti počátečním hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placeba adjustovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95% CI: 15,2, 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu 40 mg. Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p < 0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání studijního léčivého přípravku tak, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placeba 17 metrů ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4; 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil 40 mg ($n = 37$) to bylo 39 metrů ($p < 0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95% CI: 19,7; 69,0).

Podíly pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byly podobné pro tadalafil 40 mg i pro skupinu placebo (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení stavu v 16. týdnu byl nižší u pacientů s tadafilem 40 mg (5 %; 4 ze 79 pacientů) oproti skupině placebo (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placebo i tadalafilu 40 mg malé a nevýznamné.

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu 40 mg zlepšení v doménách dotazníku SF-36 tělesné fungování, tělesné omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita a sociální fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v doménách dotazníku SF-36 emoční problémy a duševní zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu 40mg pozorováno v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsluhu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil 40mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlaky v plicnici (-4,3 mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (-209 dyn.s/cm⁵) ve srovnání s počátečními hodnotami ($p < 0,05$). Následné analýzy však prokázaly, že ve srovnání s placebem se změny oproti počátečním hodnotám kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u tadalafilu 40 mg významně nelišily.

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo pokračovací dlouhodobé studie. 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadalafillem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo roční přežití 96,4%. Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil 20 mg nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/resp. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/resp. 4,6 mmHg) ani významné změny tepové frekvence.

Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento náález je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických hodnocení byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně (< 0,1%).

U mužů byla provedena tři hodnocení přípravku tadalafilu v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) denně zaměřené na zhodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto hodnocení bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze u pediatrických pacientů

Celkem bylo ve studii (H6D-MC-LVHV) se dvěma obdobími a s přídatnou léčbou (k současně užívanému inhibitoru endotelinových receptorů) léčeno 35 pediatrických pacientů s PAH ve věku 6 až < 18 let. Byla hodnocena účinnost, bezpečnost a PK tadalafilu. V 6měsíčním dvojité zaslepeném období (1. období) obdrželo 17 pacientů tadalafil a 18 pacientů placebo.

Dávka tadalafilu byla podána v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta při screeningové návštěvě. Většina pacientů (25 [71,4 %]) měla tělesnou hmotnost ≥ 40 kg a obdržela dávku 40 mg, zbývající pacienti (10 [28,6 %]) měli tělesnou hmotnost ≥ 25 kg až < 40 kg a obdrželi dávku 20 mg. Ve studii bylo 16 chlapců a 19 dívek; medián věku celkové populace byl 14,2 let (rozpětí od 6,2 do 17,9 let). Do studie nebyl zařazen žádný pacient ve věku < 6 let. Etiologie plicní arteriální hypertenze byla především IPAHA (74,3 %) a PAH související s přetrvávající nebo rekurentní plicní hypertenzí po korekci vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (25,7 %). Většina pacientů (80 %) měla funkční třídu II podle klasifikace WHO.

Primárním cílem 1. období bylo vyhodnotit účinnost tadalafilu v porovnání s placebem ve zlepšení hodnoty 6MWD od počátku studie do 24. týdne dle hodnocení u pacientů ve věku ≥ 6 až < 18 let, jejichž vývoj dovolil test 6MW provést. V primární analýze (MMRM) byla změna střední hodnoty vypočítaná metodou nejmenších čtverců (směrodatná chyba: SE) od počátku studie do 24. týdne v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrů pro tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrů pro placebo.

Dále byl u pediatrických pacientů s PAH ve věku ≥ 2 až < 18 let použit model expozice-odpověď (ER) pro předpověď hodnoty v testu 6MWD na základě expozice pediatrických pacientů po podání denních 20- nebo 40mg dávek odhadnutých pomocí populačního PK modelu a zavedeného modelu ER pro dospělé (H6D-MC-LVGY). Model prokázal podobnost odpovědi mezi výsledky 6MWD předpovězenými modelem a reálně pozorovanými u pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let ve studii H6D-MC-LVHV.

V průběhu 1. období nebyly v žádné z léčebných skupin potvrzeny případy klinického zhoršení. Podíl pacientů se zlepšením ve funkční třídě dle klasifikace WHO od počátku studie do 24. týdne byl 40 %

ve skupině s tadalafilem v porovnání s 20 % ve skupině s placebem. Dále byl pozorován pozitivní trend možné účinnosti tadalafilu v porovnání s placebem také v měřeních, jako je NT-proBNP (léčebný rozdíl: -127,4; 95% CI: -247,05 až -7,80), echokardiografické parametry (TAPSE: léčebný rozdíl 0,43; 95% CI: 0,14 až 0,71; systolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,40; 95% CI: -0,87 až 0,07; diastolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,17; 95% CI: -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlášeným perikardiálním výpotkem ve skupině s placebem a žádný ve skupině s tadalafilem) a CGI-I (zlepšení u tadalafilu 64,3 %, u placeba 46,7 %).

Údaje z dlouhodobé extenze

Celkem 32 pacientů z placebem kontrolované studie (H6D-MC-LVHV) vstoupilo do období nezaslepené 2leté extenze (2. období), v němž všichni pacienti užívali tadalafil v dávce odpovídající jejich tělesné hmotnostní kohortě. Primárním cílem 2. období bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost tadalafilu.

Celkem 26 pacientů dokončilo následné sledování, v němž nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. U 5 pacientů došlo ke klinickému zhoršení: 1 pacient měl nově vzniklou synkopu, u 2 pacientů byla zvýšena dávka antagonisty endotelinového receptoru, u 1 pacienta byla přidána nová souběžná specifická léčba PAH a 1 pacient byl hospitalizován pro progresi PAH. Funkční třída dle klasifikace WHO byla na konci 2. období u většiny pacientů udržena či zlepšena.

Farmakodynamické účinky u dětí ve věku < 6 let

Vzhledem k omezené dostupnosti farmakodynamických měření a nedostatku vhodných a schválených klinických cílových parametrů u dětí mladších 6 let byla účinnost pro tuto populaci extrapolována na základě přiřazení expozice k rozmezí účinné dávky u dospělých.

Dávkování a účinnost tadalafilu nebyly u dětí mladších než 2 roky stanoveny.

Duchennova muskulární dystrofie

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s tadalafilem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7-14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojité zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -64,7 m ve skupině s tadalafilem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafilem 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie ukázaly, že tablety a perorální suspenze tadalafilu jsou bioekvivalentní na základě AUC(0-∞) ve stavu nalačno. Hodnota t_{max} perorální suspenze je přibližně o 1 hodinu opožděna oproti tabletám, rozdíl však nebyl považován za klinicky významný. Zatímco tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla, perorální suspenze se má užívat nalačno alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 4 hodiny po podání. Studie farmakokinetiky prokázaly, že tablety a perorální suspenze tadalafilu jsou po dosažení AUC (0-∞) bioekvivalentní. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce potahovaných tablet tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat tadalafil tablety s jídlem i nalačno. Vliv potravy na rychlost a rozsah absorpce perorální suspenze tadalafilu nebyl zkoumán; proto se má suspenze tadalafilu užívat nalačno alespoň 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce. Dětem byly dávky tadalafilu v klinických hodnoceních a poregistračních studiích podávány nezávisle na jídle, bez obav týkajících se bezpečnosti.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je v ustáleném stavu přibližně 77 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005% podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Eliminace

Průměrná clearance tadalafilu po perorálním podání u zdravých jedinců je 3,4 l/h v ustáleném stavu a průměrný terminální eliminační poločas je 16 hodin.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61% podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36% podané dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají u zdravých subjektů hodnoty expozice (AUC) tadalafilu proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice.

V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně je dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace v průběhu 5 dnů a expozice je v porovnání s jednorázovou dávkou přibližně 1,5násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v ustáleného stavu vyšší o 26 %. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nejsou klinicky významné rozdíly v C_{max} . Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Speciální skupiny pacientů

Starší jedinci

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty orální clearance tadalafilu, výsledkem byla o 25% vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let po dávce 10 mg. Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

V klinickofarmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg -20 mg) byla systémová expozice tadalafilu (AUC) přibližně dvojnásobná u osob s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) renální insuficiencí

a také u dialyzovaných osob v konečném stádiu selhání ledvin. U hemodialyzovaných pacientů byla C_{max} o 41 % vyšší ve srovnání se zdravými subjekty.

Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. V případě předepsání tadalafilu musí lékař důsledně zvážit individuální poměr prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů s těžkou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19% nižší než AUC u zdravých jedinců po dávce 10 mg. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

Rasa

Farmakokinetické studie zahrnovaly subjekty z rozdílných etnických skupin a nebyly identifikovány žádné rozdíly v typické expozici tadalafilu. Není vyžadována úprava dávky.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků ženského a mužského pohlaví nebyly po podání jednorázové nebo opakovaných dávek tadalafilu pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici. Není vyžadována úprava dávky.

Pediatrická populace

Na základě údajů od 36 pediatrických pacientů s PAH ve věku 2 až < 18 let neměla tělesná hmotnost vliv na clearance tadalafilu. Hodnoty AUC ve všech hmotnostních skupinách pediatrických pacientů jsou podobné těm pozorovaným při stejné dávce u dospělých. Ukázalo se, že tělesná hmotnost je prediktorem vrcholové expozice u dětí. Vzhledem k tomuto účinku tělesné hmotnosti je dávka u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky s hmotností < 40 kg 20 mg denně a očekává se, že C_{max} bude podobná té pozorované u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 40 kg, kteří užívají 40 mg denně. T_{max} pro tabletovou formu byla odhadnuta jako přibližně 4 hodiny a byla nezávislá na tělesné hmotnosti. Hodnoty poločasu tadalafilu byly odhadnuty v rozmezí 13,6 až 24,2 hodin pro rozmezí tělesné hmotnosti 10 až 80 kg a nevykazovaly žádné klinicky významné rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů a myši, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1 000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity přípravku. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou léčivou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

Nebyla zjištěna porucha fertility u samic a samic potkana. U psů, kterým byl tadalafil podáván denně po dobu 6 až 12 měsíců v dávkách 25 mg/kg/den, (tj. nejméně trojnásobně vyšší expozice [rozmezí

3,7 - 18,6] než u lidí při jednorázové dávce 20 mg) a větších, byla zjištěna regrese epitelu semenných kanálků, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze. viz bod 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

povidon K 25
natrium-lauryl-sulfát
poloxamer 188
laktóza
granulovaná mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

monohydrát laktosy
hypromelosa 2910/15 (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC-Al blistr v krabičce obsahující 28 nebo 56 potahovaných tablet.

Perforovaný jednodávkový PVC/PE/PVdC-Al blistr v krabičce obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. ledna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 9. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Maďarsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Talmanco 20 mg potahované tablety
tadalafilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Pro více podrobností čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Talmanco 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Talmanco 20 mg potahované tablety
tadalafilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Viatis Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Talmanco 20 mg potahované tablety tadalafilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Talmanco a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talmanco používat
3. Jak se přípravek Talmanco používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Talmanco uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Talmanco a k čemu se používá

Přípravek Talmanco obsahuje léčivou látku tadalafil.

Přípravek Talmanco je určen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dospělých a dětí ve věku od 2 let a starších.

Patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), které pomáhají krevním cévám v plicích se roztahovat a zlepšují tok krve do plic. Výsledkem tohoto působení je zlepšená schopnost vykonávat tělesné aktivity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Talmanco používat

Neužívejte přípravek Talmanco

- jestliže jste alergický(á) na tadalafil nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte jakoukoliv formu nitrátů, jako je amylnitrit. Jedná se o skupinu léků užívaných k léčbě „bolesti na hrudi“. Bylo prokázáno, že tadalafil zesiluje účinky těchto léků. Používáte-li nitráty v jakékoli formě nebo si tím nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře.
- jestliže máte nebo jste zažil(a) ztrátu zraku někdy popisovanou jako „infarkt oka“ (nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu - (NAION)).
- jestliže jste prodělal(a) v uplynulých 3 měsících srdeční příhodu.
- jestliže máte nízký krevní tlak.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento léčivý přípravek se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). U inhibitorů PDE5, jako je Talmanco, bylo prokázáno zvýšení hypotenzivních účinků tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát, nebo si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto léčivého přípravku se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud máte:

- jakékoliv jiné problémy se srdcem kromě plicní hypertenze
- problémy s krevním tlakem
- jakékoli dědičné onemocnění oka
- abnormální červené krevní krvinky (srpkovitá chudokrevnost)
- rakovinu kostní dřeně (mnohočetný myelom)
- rakovinu krevních buněk (leukémie)
- deformaci pohlavního údu nebo nechtěnou či přetrvávající erekci po dobu delší než 4 hodiny
- těžká porucha funkce jater
- těžká porucha funkce ledvin

Jestliže se u Vás objeví náhle vzniklá porucha vidění nebo ztráta zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku Talmanco zkreslené, zastřené vidění, přestaňte přípravek Talmanco užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

U některých pacientů užívajících tadalafil bylo zaznamenáno zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu. I když není známo, zda je tato příhoda přímo spojena s tadalafil, v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není doporučen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dětí mladších než 2 roky, protože nebyl v této věkové skupině zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Talmanco

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

NEUŽÍVEJTE tyto tablety, pokud již užíváte nitráty.

Některé léky mohou být přípravkem Talmanco ovlivněny, nebo naopak mohou ovlivnit, jak bude přípravek Talmanco působit. Informujte svého lékaře nebo lékárníka pokud již užíváte:

- bosentan (jiný přípravek určený k léčbě plicní arteriální hypertenze)
- nitráty (k léčbě bolesti na hrudi)
- alfa-blokátory užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou
- riocigvát
- rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- tablety s ketokonazolem (k léčbě plísňových infekcí)
- ritonavir (k léčbě HIV)
- tablety k léčbě poruchy erekce (inhibitory PDE5)

Přípravek Talmanco s alkoholem

Požívání alkoholu může dočasně snížit váš krevní tlak. Pokud jste užil(a) nebo plánujete užít přípravek Talmanco, vyvarujte se nadměrného pití (více než 5 jednotek alkoholu), protože to může zvýšit riziko závratí při vstávání.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, neužívejte tento přípravek, pokud to není nezbytně nutné a neprodiskutovala jste to se svým lékařem.

Protože není známo, zda přípravek přechází do lidského mateřského mléka, po dobu užívání tablet nekojte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před užitím jakéhokoliv léku.

Při léčbě u psů došlo ke snížení tvorby semene ve varlatech. U některých mužů bylo pozorováno snížení počtu spermií. Je nepravděpodobné, že by tyto účinky vedly ke snížení plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Byly hlášeny závratě. Před řízením dopravních prostředků nebo obsluhou strojů byste měl(a) znát svoji reakci na lék.

Přípravek Talmanco obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Talmanco užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Talmanco je dodáván ve formě 20 mg tablet. Tabletů (tablety) spolkněte celé a zapijte je douškem vody. Tabletů (tablety) můžete užít s jídlem nebo bez jídla.

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Obvyklá dávka jsou dvě 20 mg tablety jednou denně. Užíjte obě tablety ve stejný čas, jednu po druhé. Pokud trpíte lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívat denně pouze jednu tabletu 20 mg.

Plicní arteriální hypertenze u dětí (ve věku 2 let a starších) s tělesnou hmotností alespoň 40 kg

Doporučená dávka jsou dvě 20mg tablety užívané jednou denně. Obě tablety se mají užívat ve stejnou chvíli, jedna po druhé. Pokud máte lehké nebo středně těžké onemocnění jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívat pouze jednu 20mg tabletu denně.

Plicní arteriální hypertenze u dětí (ve věku 2 let a starších) vážících méně než 40 kg

Doporučená dávka je jedna 20mg tableta užívaná jednou denně. Pokud máte lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívání 10 mg jednou denně.

Pro děti může být vhodnější jiná forma(y) tohoto léku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Talmanco, než jste měl(a)

Pokud užijete Vy nebo někdo jiný více tablet, než byste měl(a), oznamte to lékaři, nebo jděte ihned do nemocnice a balení přípravku vezměte s sebou. Můžete zaznamenat kterýkoli z nežádoucích účinků popsaných v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Talmanco

Užíjte dávku ihned, jak si to uvědomíte, pokud to není více než 8 hodin od doby, kdy jste měl(a) dávku užít. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Talmanco

Nepřestávejte tablety užívat, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc:

Časté (může postihnout až 1 z 10 pacientů)

- alergické reakce včetně kožní vyrážky,
- bolest na hrudi – nepoužívejte nitráty, ale ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- priapismus - prodloužená nebo případně bolestivá erekce po užití tohoto přípravku. Vyhledejte lékařskou pomoc, pokud u Vás dojde k erekci trvající déle než 4 hodiny.

Vzácné (může postihnout až 1 z 1 000 pacientů)

- náhlá ztráta zraku.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit frekvenci)

- zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění.

Byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Velmi časté (může postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- bolest hlavy.
- návaly, překrvení sliznice nosní a nosních dutin (ucpaný nos).
- pocit na zvracení, poruchy trávení (včetně bolesti břicha nebo nepříjemných pocitů v břiše).
- bolesti svalů, bolesti zad a končetin (včetně nepříjemných pocitů v končetinách).

Časté (může postihnout až 1 z 10 pacientů)

- poruchy vidění.
- nízký krevní tlak.
- krvácení z nosu.
- zvracení.
- zvýšené nebo nezvyklé děložní krvácení.
- otok obličeje.
- pálení žáhy.
- migréna.
- nepravidelný srdeční rytmus.
- mdloby.

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- epileptické záchvaty.
- přechodné poruchy paměti.
- kopřivka.
- nadměrné pocení.
- krvácení z penisu.
- přítomnost krve v semenu a/nebo v moči.
- vysoký krevní tlak.
- rychlý srdeční tep.
- náhlá srdeční smrt.
- zvonění v uších.

Inhibitory PDE5 jsou užívány také k léčbě poruch erekce u mužů. **Vzácně** (může k nim dojít až u 1 z 1000 pacientů) byly hlášeny některé nežádoucí účinky:

- částečné, dočasné nebo trvalé snížení nebo ztráta zraku na jednom nebo obou očích, a závažné alergické reakce, které způsobují otoky obličeje a hrdla. Bylo hlášeno také náhlé snížení nebo ztráta sluchu.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil k léčbě poruch erekce. Tyto příhody nebyly hlášeny v klinických hodnoceních léčby plicní arteriální hypertenze, a proto četnost jejich výskytu **není známa** (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

- otoky očních víček, bolest očí, červené oči, srdeční infarkt a mozková mrtvice.

Některé další vzácné nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil. Tyto zahrnují:

- zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění (frekvence není známa).

U většiny, ne však všech mužů, u kterých byl hlášen rychlý srdeční tep, nepravidelný srdeční rytmus, srdeční infarkt, mozková mrtvice a náhlá srdeční smrt, se srdeční problémy vyskytovaly již před užitím tadalafilu. Nelze určit, zda měly tyto případy přímou souvislost s užíváním tadalafilu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Talmanco uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za 'EXP'. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Talmanco obsahuje

- Léčivou látkou je tadalafilum. Jedna tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.
- Dalšími složkami jádra tablety jsou povidon, natrium-lauryl-sulfát, poloxamer 188, laktóza (viz bod 2 „Přípravek Talmanco obsahuje laktózu a sodík“), granulovaná mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát. Potah obsahuje monohydrát laktosy (viz bod 2 „Přípravek Talmanco obsahuje laktózu a sodík“), hypromelosu (E464), oxid titaničitý (E171) a triacetin.

Jak přípravek Talmanco vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek jsou bílé kulaté bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami. Na jedné straně tablety je vyraženo "M" a na druhé "TA20".

Tento léčivý přípravek je dostupný v blistrech obsahujících 28 nebo 56 tablet a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 28 x 1 a 56 x 1 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobci

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Maďarsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.