

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

Přípravek Talmanco je indikován k léčbě dospělých s plicní arteriální hypertenzí (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.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka je 40 mg (2x20 mg) podávaná jednou denně nezávisle na jídle.

Starší jedinci

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

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).

Porucha funkce jater

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s mírnou až středně závažnou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída A a B) může být po jednorázových dávkách 10 mg zvážena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. Při předepsání tadalafilu má předepisující lékař provést pečlivé zhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti se závažnou 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

Bezpečnost a účinnost tadalafilu u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Přípravek Talmanco je určen k perorálnímu podání.

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 studiích 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 PDE5, včetně tadalafilu, se stimulanty guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearterické 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 systém

Do klinických studií 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 alfa,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 a případy NAION. Analýzy observačních dat 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 ihned přestal přípravek Adcirca užívat a aby 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 se závažnou 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 anemie, 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 prostacyclinem 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 látek 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 inductor 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 léčivé přípravky (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 studiích 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 studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné používání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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 80 kg muže) u některých osob však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

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 tepů/min) 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 dioxinu.

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 střevní 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 střevní sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

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 studiích 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 $\geq 10\%$ 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 účastnilo 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 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
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus		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>				
nasopharyngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfor tu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</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 studiích 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 podbříšku, bolest v nadbříšku 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 pivozní 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.

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 fosfodiesterázy typu 5 (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 tadalafillem 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

Účinnost u pacientů s plicní hypertenzí (PAH)

Randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s plicní 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 tadafilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (střední hodnota expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo

roční přežití 96,4%. Test vzdálenosti 6 minutové 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 nálezn je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických studií byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně (< 0,1%).

U mužů byly provedeny tři studie 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 studií 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

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojitě 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 dvojitě 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 6-ti minutové 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 tadalfilem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalfilem 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.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tadalafilem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě pulmonální arteriální hypertenze (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 4 hodiny po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat tadalafil s jídlem i nalačno. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce.

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 proporciální 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.

Další speciální skupiny

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 významné a nevyžaduje úpravu dávky.

Renální poškození

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 závažnou (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 se závažným renálním onemocněním.

Porucha jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s mírnou a střední 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 jaterní nedostatečností v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů se závažnou 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií 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 1000 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 samců 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 celulosa
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

Viatriis 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: 09. 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 POMOČNÝCH 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

Viartis 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

Viatrix 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.

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:

- jakékoli jiné problémy se srdcem kromě plicní hypertenze
- problémy s krevním tlakem

- jakékoli dědičné onemocnění oka
- abnormální červené krevní krvinky (srpkovitá chudokrevnost)
- rakovinu kostní dřevě (mnohočetný myelom)
- rakovinu krevních buněk (leukémie)
- deformaci pohlavního údu nebo nechtěnou či přetrvávající erekci po dobu delší než 4 hodiny
- závažné onemocnění jater
- závažné onemocnění ledvin

Jestliže se u Vás objeví náhle vzniklá porucha vidění nebo ztráta zraku, 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 určen pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

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 (hladina alkoholu v krvi 5 jednotek nebo vyšší), 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 Váš 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. **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.

Tablety spolkněte celé a zapijte je trochou vody. Tablety můžete užívat nezávisle na jídle.

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. Nezdvoujnásobujte 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 k nim dojít až u 1 z 10 pacientů)

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

Méně časté (může k nim dojít až u 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 k nim dojít až u 1 z 1 000 pacientů)

- náhlá ztráta zraku.

Byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Velmi časté (může k nim dojít u 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 k nim dojít až u 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 k nim dojít až u 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 studiích 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.

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

Viatris 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

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Substipharm
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 222 077 -00

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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>.