

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Talmanco 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafiilia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 237,9 mg laktoosia (234,5 mg vedettömänä ja 3,4 mg monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti (noin 10,7 mm halkaisijaltaan), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”TA20”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Talmanco on tarkoitettu aikuisten koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon parantamaan niiden potilaiden toimintakykyä, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III (ks. kohta 5.1).

Valmisteen teho on osoitettu potilailla, joilla on idiopaattinen PAH (IPAH) sekä potilailla, joilla on sidekudossairauden (kollagenoosin) aiheuttamaan verisuonisairauteen liittyvä PAH.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa ja valvoa vain koholla olevan keuhkovaltimopaineen hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suositusannos on 40 mg (2 x 20 mg) kerran vuorokaudessa otettuna ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden mukaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella tadalafiilia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Koska lievää tai keskivaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh luokka A ja B) sairastavista potilaista on vain rajallisesti kliinistä kokemusta, annetaan aluksi 10 mg:n kerta-annoksia, minkä jälkeen voidaan harkita 20 mg:n vuorokausiannosta. Tadalafiilia määräävän lääkärin on tarkoin ja yksilöllisesti harkittava kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleva hyöty-haittasuhde. Vaikeaa maksakirroosia

(Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tadalafiilia ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Tadalafiilin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

#### Antotapa

Talmanco otetaan suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti sydäninfarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Hyvin matala verenpaine (< 90/50 mm Hg).

- Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämän uskotaan johtuvan nitraattien ja tadalafiilin typpioksididi/cGMP (syklinen guanosiinimonofosfaatti) -reittiin kohdistuvasta yhteisvaikutuksesta. Siksi tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (katso kohta 4.5).

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafiili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

Potilaat, joilla on ei-tulehdusperäisen näköhermon etuhaaran iskeemisestä vauriosta (NAION) johtuva näön häviäminen toisessa silmässä, huolimatta siitä liitetäänkö näön häviäminen aiempaan PDE5-inhibiittorin altistukseen (katso kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Sydän ja verisuonisto

PAH-käyttöaihetta tutkineissa kliinisissä lääketutkimuksissa ei ollut mukana seuraavia sydän- ja verisuonisairauksien potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on kliinisesti merkitsevä aortta- ja hiippaläppävika
- potilaat, joilla on sydänpussin konstriktio
- potilaat, joilla on restriktiivinen tai kongestiivinen kardiomyopatia
- potilaat, joilla on merkitsevä vasemman kammion dysfunktio
- potilaat, joilla on hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä
- potilaat, joilla on oireinen sepelvaltimotauti
- potilaat, joilla on huonossa tasapainossa oleva hypertensio.

Koska tadalafiilin turvallisuuteen liittyvää kliinistä tietoa ei ole käytettävissä näissä potilasryhmissä, tadalafiilia ei suositella käytettävään näille potilaille.

Keuhkoverisuoniston vasodilaattorit voivat heikentää merkittävästi keuhkojen veno-okklusiivista (PVOD) sairautta sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitilannetta. Koska käytettävissä ei ole kliinisiä tietoja tadalafiilin annosta veno-okklusiivista sairautta sairastaville potilaille, tadalafiilin antamista ei suositella näille potilaille. Samanaikaisen PVOD-sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos tadalafiilia saavalle potilaalle ilmaantuu keuhkoödeeman löydöksiä.

Tadalafiililla on systeemisiä vasodilatoivia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa ohimenevästi verenpaineen laskua. Lääkäreiden on otettava tarkoin huomioon näiden vasodilatoivien vaikutusten

mahdolliset haitat potilaille, joilla on tiettyjä taustatiloja, kuten vaikea vasemman kammion ulosvirtauseste, nestevajaus, autonominen hypotensio tai matala verenpaine lepotilassa.

Alfa<sub>1</sub>-salpaajien ja tadalafiilin samanaikainen käyttö voi joillakin potilailla johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5). Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä ja NAION-tapauksia. Havainnoidun tiedon analyysit viittaavat akuutin NAION-riskin kasvaneen miehillä, joilla on erektiohäiriö ja jotka ovat käyttäneet ajoittain tadalafiilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafiilia käyttäneille potilaille, potilasta tulee neuvoa äkillisten näköhäiriöiden ilmaantuessa lopettamaan tadalafiilin käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.3). Potilaita, joilla on tiedossa oleva perinnöllinen, degeneratiivinen verkkokalvon sairaus mukaan lukien retinitis pigmentosa, ei ollut mukana kliinisissä tutkimuksissa eikä Talmanco-valmistetta suositella näille potilaille.

#### Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

Tadalafiilin käytön jälkeen on raportoitu äkillisiä kuulonmenetystapauksia. Vaikka joissain tapauksissa oli muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, korkea verenpaine ja aiempaa kuulonmenetyshistoriaa), potilaita tulee neuvoa lopettamaan tadalafiilin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin vastaanotolle, mikäli ilmenee äkillistä kuulon alenemaa tai kuulonmenetystä.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, koska tadalafiilin altistus (AUC) on suurentunut, kliininen kokemus rajallista ja koska dialyysin avulla ei voida vaikuttaa tadalafiilin puhdistumaan.

Tadalafiilin käyttöä vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä tadalafiilia siksi suositella näille potilaille.

#### Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Priapismia on ilmoitettu PDE5-estäjiä saaneilla miespotilailla. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio tai pysyvä potenssin heikkeneminen.

Tadalafiilia tulee antaa varoen potilaille, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

#### Käyttö CYP3A4-induktorien tai -estäjien kanssa

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti indusioivia yhdisteitä, kuten rifampisiinia (katso kohta 4.5).

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti inhiboivia yhdisteitä, kuten ketokonatsolia tai ritonaviiria (katso kohta 4.5).

#### Erektiohäiriöiden hoito

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei tadalafiilia tule käyttää yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa.

#### Prostasykliini ja sen analogit

Tadalafiilin käytön tehoa ja turvallisuutta samanaikaisen prostasykliinin tai sen analogien käytön yhteydessä ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen varovaisuutta suositellaan, jos näitä annetaan samanaikaisesti.

## Bosentaani

Tadalafiilin tehoa ei ole lopullisesti osoitettu bosentaanilääkitystä saaville potilaille (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

## Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Talmanco-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

#### Sytokromi P450:n estäjät

##### *Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)*

Ketokonatsoli (200 mg/vrk) suurensi tadalafiiliin (10 mg) kerta-annokseen liittyvän AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 15 % verrattuna vastaaviin arvoihin pelkkää tadalafiilia annettaessa. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvän altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 22 %.

##### *Proteaasi-inhibiittorit (mm. ritonaviiri)*

Proteaasi-inhibiittori ritonaviiri (200 mg 2:sti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6- inhibiittori, suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvän altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi, mutta ei vaikuttanut  $C_{max}$ -arvoon. Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg 2:sti vuorokaudessa) suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvää altistusta (AUC) 32 % ja pienensi  $C_{max}$ -arvoa 30 %.

#### Sytokromi P450:n induktorit

##### *Endoteliini-1 reseptorin salpaajat (mm. bosentaani)*

Bosentaani on CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti ja keskivahva CYP3A4:n, CYP2C9:n ja mahdollisesti CYP2C19:n induktori. Bosentaanin annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa tadalafiiliin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeeminen altistus pieneni 42 % ja  $C_{max}$ -arvo 27 % annettaessa bosentaania toistuvasti yhtä aikaa tadalafiiliin kanssa. Tadalafiilin tehoa bosentaania jo saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tadalafiili ei vaikuttanut bosentaanin tai sen metaboliittien altistukseen (näiden AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin). Tadalafiilin ja muiden endoteliini-1 reseptorin salpaajien yhteiskäytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

##### *Mikrobilääkkeet (mm. rifampisiini)*

CYP3A4:n induktori rifampisiini (600 mg vuorokaudessa) pienensi tadalafiiliin AUC-arvoa 88 % ja  $C_{max}$ -arvoa 46 % verrattuna yksinään annetun tadalafiiliin (10 mg) AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin.

### Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

#### *Nitraatit*

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiiliin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus kesti yli vuorokauden (24 tuntia) eikä sitä enää voitu todeta kahden vuorokauden (48 tunnin) kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Siksi tadalafiilin anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3).

#### *Verenpainelääkkeet (mm. kalsiumkanavan salpaajat)*

Alfasalpaaja doksatsosiiniin (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafiiliin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiiniin aiheuttamaa verenpaineen

laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, mm. pyörtymistä. Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty muutamille terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, eikä mainittuja vaikutuksia ilmoitettu alfutsosiinilla tai tamsulosiinilla.

Kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) vaikutusta verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevan tehon lisääntymiseen. Tutkittavina olivat verenpainelääkkeiden pääryhmät, joita tutkittiin joko sellaisenaan tai osana jotakin yhdistelmähoitoa. Verenpaine laski enemmän potilailla, joiden verenpaine ei ollut hyvässä tasapainossa monilääkityksestä huolimatta, kuin potilailla, joiden verenpaine oli hyvin hallinnassa. Jälkimmäisten verenpaineen lasku oli erittäin pieni ja samaa luokkaa kuin terveillä henkilöillä. Samanaikaisesti verenpainelääkettä saavilla potilailla saattaa tadalafiili 20 mg aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena doksatsosiini, ks. edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä.

#### *Riosiguaatti*

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen, kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafiili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

#### *Alkoholi*

Tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuuksiin. Myöskään tadalafiilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia, kun tadalafiilia ja alkoholia annettiin samanaikaisesti. Tadalafiili (20 mg) ei voimistanut keskimääräistä alkoholin aiheuttamaa verenpaineen laskua (0,7 g/kg tai noin 180 ml 40 % alkoholia [vodka] 80-kiloiselle mieshenkilölle). Joillakin potilailla havaittiin kuitenkin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Tadalafiili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

#### *CYP1A2:n substraatit (mm. teofylliini)*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalafiilia (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesteriinin estäjä) kanssa. Ainoa farmakodynaaminen vaikutus oli sydämen lyöntitiheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min).

#### *CYP2C9:n substraatit (mm. R-varfariini)*

Tadalafiililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta henkilön altistumiseen (AUC-arvo) S-varfariini-isomeerille eikä R-varfariini-isomeerille (CYP2C9:n substraatti). Tadalafiili ei vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

#### *Asetyylisalisyylihappo*

Tadalafiili (10 mg ja 20 mg) ei lisännyt asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### *P-glykoproteiinin substraatit (mm. digoksiini)*

Tadalafiili (40 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi digoksiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Ehkäisytabletit*

Vakaassa tilassa tadalafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi altistumista (AUC-arvoa) etinyyliestradiolille 26 % ja  $C_{max}$ -arvoa 70 %, kun ehkäisytabletin vaikutusta verrattiin plaseboon. Tadalafiili ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafiilin estämästä sulfaatiosta suolistossa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

#### *Terbutaliini*

Suun kautta otetulla terbutaliinilla voidaan odottaa samanlaista altistumista (AUC-arvo) ja  $C_{max}$ -arvon suurentumista kuin etinyyliestradiolilla, mikä todennäköisesti johtuu tadalafiilin estämästä sulfulaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Raskaana olevien naisten tadalafiilin käytöstä on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (katso kohta 5.3). Varmuuden vuoksi tadalafiilin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Saatavissa olevan farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafiili erittyy rintamaitoon. Koska imeväiselle aiheutuvaa vaaraa ei voida sulkea pois, tadalafiilia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Koirilla havaittiin vaikutuksia, jotka saattavat viitata hedelmällisyyden heikentymiseen. Kahden kliinisen tutkimuksen mukaan tämä vaikutus on epätodennäköinen ihmisillä, vaikka siittiöiden määrä väheni joillakin miehillä (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tadalafiililla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa plasebo- ja tadalafiiliryhmässä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat tadalafiiliin ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin  $\geq 10\%$ :lla potilaista tadalafiili 40 mg tutkimushaarassa olivat päänsärky, pahoinvointi, selkäkipu, dyspepsia, kuumotus, myalgia, nasofaryngiitti ja raajojen kipu. Ilmoitetut haitat olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Haittavaikutustietoja yli 75-vuotiaista potilaista on vähän.

Tadalafiililla PAH-potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 323 potilasta tadalafiililla annoksilla 2,5–40 mg kerran vuorokaudessa, ja 82 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittatapahtumista johtuneita keskeytyksiä oli yleisesti ottaen vähän (tadalafiili 11 %, lumelääke 16 %). Avaintutkimuksen loppuun saattaneista potilasta 357 osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa tutkittiin 20 mg ja 40 mg vuorokausiannoksia.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevasta taulukosta ilmenevät kliinisen plasebokontrolloidun tutkimuksen aikana ilmoitetut haittavaikutukset tadalafiilia saaneilla PAH-potilailla. Taulukkoon sisältyy myös haittavaikutuksia, jotka on raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa ja/tai tadalafiilin tultua markkinoille erektiohäiriöiden hoitoon. Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudeksi on merkitty joko ”tuntematon”, koska niiden ilmaantuvuutta PAH-potilaille ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon valossa tai ilmaantuvuus perustuu kliinisestä plasebokontrolloidusta tadalafiili-avaintutkimuksesta kerättyyn tietoon.

Esiintyvyyssluokitus: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>1</sup>
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	yliherkkyyss-reaktiot			angioedeema

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>1</sup>
<i>Hermosto</i>				
päänsärky <sup>6</sup>	pyörtyminen, migreeni <sup>5</sup>	kouristukset <sup>5</sup> , ohimenevä muistikatkos <sup>5</sup>		aivohalvaus <sup>2</sup> (mukaan lukien aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	näön hämärtyminen			ei-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio (NAION), verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus		äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän</i>				
	sydämentykytys <sup>2,5</sup>	äkillinen sydänperäinen kuolema <sup>2,5</sup> , takykardia <sup>2,5</sup>		epästabiili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, sydäninfarkti <sup>2</sup>
<i>Verisuonisto</i>				
ihon punotus	hypotensio	hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
nasofaryngiitti (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja nuha)	nenäverenvuoto			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi, dyspepsia (mukaan lukien vatsakipu / vatsavaiva <sup>3</sup> )	oksentelu, gastroesofageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	ihottuma	nokkosrokko <sup>5</sup> , hyperhidroosi (hikoilu) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
myalgia, selkäkipu, raajasärky (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				



Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
		hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	runsaat kuukautiset <sup>4</sup>	priapismi <sup>5</sup> , verenpurkauma peniksessä, hematospermia		pitkittänyt erektio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	kasvojen turvotus, rintakipu <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Tapahtumia, joita ei ole raportoitu rekisteröintitutkimuksissa ja joita ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella. Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafiilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon.

<sup>2</sup> Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.

<sup>3</sup> Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.

<sup>4</sup> MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa, joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.

<sup>5</sup> Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafiilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyсарvioinnit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen tadalafiililla tehdyssä avaintutkimuksessa.

<sup>6</sup> Päänsärky oli yleisimmin esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa ja se vähenee hoidon jatkuessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja erektiohäiriöpotilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausiannoksia. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä.

Yliannostustapauksissa on tarvittaessa ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE08.

#### Vaikutusmekanismi

Tadalafiili on voimakas ja selektiivinen fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) estäjä. PDE5-entsyymi hajottaa syklistä guanosinimonofosfaattia (cGMP). Koholla olevaan keuhkovaltimopaineeseen liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, ja siten cGMP:n pitoisuus

keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuoniston tärkein fosfodiesteri. Kun tadalafil estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonien sileiden lihassolujen relaksaatio ja keuhkoverisuoniston vasodilaatio.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siirtimen paisuvan sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihiutaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Teho koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa oli 405 PAH-potilasta. Sallittuja muita samanaikaisia lääkkeitä olivat bosentaani (stabiili ylläpitoannos suurimmillaan 125 mg kahdesti vuorokaudessa), pysyvä antikoagulaatiohoito, digoksiini, diureetit ja happi. Yli puolet (53,3 %) potilaista käytti samanaikaisesti bosentaania.

Potilaat satunnaistettiin yhteen viidestä hoitoryhmästä (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai plasebo). Potilaat olivat vähintään 12-vuotiaita ja heidän diagnoosinsa oli joko idiopaattinen PAH, sidekudossairauteen, laihdutuslääkekäyttöön, immuunikatoon (HIV-virusinfektioon), eteis-kammioväliseinän aukkoon tai sellaisen sydänvian leikkaushoitoon liittyvä PAH, jossa kyseessä oli vähintään vuoden ajan kestänyt synnynnäinen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välinen šuntti (esim. kammioväliseinän aukko, avoin ductus arteriosus). Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 54 vuotta (vaihteluväli 14–90 vuotta), useimmat olivat valkoihoisia (80,5 %) ja naispuolisia (78,3 %). Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen (61,0 %) ja sidekudostaudista johtuvaan verisuonisairauteen liittyvä PAH (23,5 %). Tavallisin potilaiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli III (65,2 %), toiseksi tavallisin II (32,1 %). Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka (6-minute-walk distance, 6MWD) tutkimuksen alussa oli 343,6 metriä.

Ensisijainen tehomuuttaja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävelymatkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan tadalafilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyystaso: plaseboryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ( $p = 0,0004$ ; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävelymatkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,01$ ) suurempi 12 viikon kohdalla, kun potilaita pyydettiin lykkäämään tutkimuslääkkeen ottoa vaikuttavan aineen jäännöspitoisuuden mittaamiseksi. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaisia eri alaryhmissä, kun asiaa selvitettiin iän, sukupuolen, PAH:n etiologian sekä lähtötilanteen WHO-luokan ja 6MWD-arvon mukaan. Plasebon suhteen korjattu 6MWD-arvon suurenemisen mediaani oli 17 metriä ( $p = 0,09$ ; 95 %:n luottamusväli -7,1–43,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 23 metriä (95 %:n luottamusväli -2,4–47,8) niillä potilailla, jotka 40 mg:n päivittäisen tadalafiliannoksen lisäksi käyttivät bosentaania ( $n = 39$ ) ja 39 metriä ( $p < 0,01$ ; 95 %:n luottamusväli 13,0–66,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 44 metriä (95 %:n luottamusväli 19,7–69,0) pelkästään 40 mg:n päivittäistä tadalafiliannosta käyttävillä ( $n = 37$ ).

Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka 16 viikon kohdalla oli parantunut, oli samankaltainen tadalafilia 40 mg ja plaseboa käyttäneillä (23 % ja 21 %). Kliinisen

tilan pahanemisen ilmaantuvuus tadalafiilin 40 mg:n päivittäisessä annosryhmässä oli pienempi (5 %; 4 potilasta 79:stä) kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (16 %; 13 potilasta 82:sta). Borgin hengenahdistusasteikolla arvioituna muutokset olivat pieniä, eivätkä ne olleet tilastollisesti merkitseviä 40 mg:n tadalafiiliryhmässä eivätkä plaseboryhmässä.

Lisäksi havaittiin niiden potilaiden tilan parantuneen, jotka saivat 40 mg tadalafiilia vuorokaudessa, verrattuna plaseboon, kun asiaa tutkittiin SF-36-asteikolla seuraavien muuttujien suhteen: fyysinen toimintakyky, fyysisen terveydentilan asettamat rajoitukset roolitoiminnalle, kipu, yleinen koettu terveydentila, tarmokkuus ja sosiaalinen toimintakyky. Paranemista ei todettu SF-36-asteikon muuttujissa emotionaalisten ongelmien asettamat rajoitukset roolitoiminnalle sekä yleinen psyykinen hyvinvointi. Plaseboon verrattuna tadalafiili 40 mg -ryhmässä todettiin paranemista EuroQol (EQ-5D) US ja UK indeksimuuttujien arvoissa, johon sisältyivät muuttujat liikkuminen, itsestä huolehtiminen, tavalliset/jokapäiväiset toiminnot, kivut ja vaivat, ahdistus ja masennus, ja sama ilmeni visuaalis-analogista asteikkoa käytettäessä (VAS).

Kardiopulmonaalinen hemodynamiikka tutkittiin 93 potilaalta. Tadalafiili 40 mg suurensi minuuttivolyymiä (0,6 l/min), pienensi keuhkovaltimopainetta (-4,3 mm Hg) ja pienensi keuhkoverenkierron vastusta (-209 dyn·s/cm<sup>5</sup>) verrattuna lähtöarvoon (p < 0,05). Jälkikäiteisanalyysi osoitti kuitenkin, että kardiopulmonaalisten hemodynaamisten parametrien muutokset lähtöarvoon nähden tadalafiili 40 mg -ryhmässä eivät olleet merkitsevästi erilaiset verrattuna plaseboon.

#### *Pitkäaikainen hoito*

Plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistuneista potilaista 357 osallistui pitkään jatkotutkimukseen. Näistä potilaista 311 oli hoidettu tadalafiililla ainakin 6 kuukautta ja 293 potilasta ainakin vuoden ajan (mediaaninen altistusaika 365 vrk, vaihteluväli 2–415 vrk). Eloonsijaisuus niiden potilaiden joukossa, joista tietoa on käytettävissä, oli vuoden hoidon jälkeen 96,4 %. Lisäksi ilmeni, että 6 minuutin kävelytestin tulos ja WHO:n toimintaluokitusjakauma olivat nähtävästi pysyneet vakaina niiden potilaiden joukossa, jotka olivat käyttäneet tadalafiilia vuoden.

Tadalafiilin 20 mg antaminen terveille koehenkilöille ei aiheuttanut merkitsevää eroa plaseboon verrattuna selinmakuulla mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 1,6 ja 0,8 mm Hg), seisten mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 0,2 ja 4,6 mm Hg) eikä merkitsevää muutosta sykkeessä.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadalafiilin vaikutusta näköaistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadalafiililla on vähäinen affiniteetti PDE6-entsyymiin PDE5-entsyymiin verrattuna. Värinäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadalafiili 10 mg/vrk yksi kuuden kuukauden tutkimus ja tadalafiili 20 mg/vrk yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden lukumäärän ja pitoisuuden vähenemistä. Väheneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissa kuten siittiöiden liikkuvuus, morfologia tai follikkelia stimuloiva hormoni.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen rinnakkaistutkimus tadalafiililla tehtiin 331 pojalla, joiden ikä oli 7-14 vuotta ja joilla oli DMD, ja jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa. Tutkimus sisälsi 48 viikon kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafiili ei hidastanut liikkumiskyvyn alenemista, kun sitä mitattiin 6 minuutin kävelymatkana (6MWD), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. Pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos 6MWD:ssä 48 viikon kohdalla oli -51,0 metriä (m) plaseboryhmässä, verrattuna -64,7 metriin tadalafiilia 0,3 mg/kg käyttäneessä ryhmässä (p=0,307) ja -59,1

metriin tadalafiilia 0,6 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ( $p=0,538$ ). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehdyssä sekundaarianalyysissä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadalafiilin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatriassa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset tadalafiilin käytöstä kohonneen keuhkovaltimopaineen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan keskimäärin 4 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun tadalafiilin absoluuttista hyötöosuutta ei ole määritetty.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalafiilin imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafiilin osuuteen, joten tadalafiili voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta 10 mg:n kerta-annos) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo vakaassa tilassa on noin 77 l, mikä osoittaa, että tadalafiili jakautuu kudoksiin. Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafiilista sitoutuu proteiineihin.

Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Alle 0,0005 % annetusta annoksesta erittyi terveiden koehenkilöiden spermaan.

### Biotransformaatio

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450(CYP)3A4-isoentsyymien kautta. Veressä päämetaboliitti on metyylikatekoliglukuronidi. Tämän metaboliitin PDE5:een kohdistuva vaikutus on vähintään 13 000 kertaa heikompi kuin tadalafiilin. Havaittujen metaboliittipitoisuuksien ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

### Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä suun kautta otetun tadalafiilin puhdistuman keskiarvo vakaassa tilassa on 3,4 l/h ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 16 tuntia. Tadalafiili erittyy etupäässä inaktiivisina metaboliitteina pääasiallisesti ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta.)

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä henkilöissä altistuminen tadalafiilille (pitoisuus-pinta-alana eli AUC-arvona) kasvoi suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos kasvaa välille 20 mg–40 mg, altistuminen suhteessa annokseen ei suurene samassa määrin. Kun tadalafiilia käytetään annoksella 20 mg ja 40 mg vuorokaudessa, tadalafiili saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 5 vuorokaudessa, jolloin altistuminen on suunnilleen puolitoistakertainen kerta-annokseen verrattuna.

### Populaatiotason farmakokinetiikka

Ilman bosentaania hoidettavien PAH-potilaiden keskimääräinen altistuminen tadalafiilille oli 26 % suurempi 40 mg:n vakaan tilan annoksella verrattuna terveisiin vapaaehtoihin.  $C_{max}$ -arvo ei poikennut kliinisesti merkitsevästi terveiden vapaaehtoisten arvosta. Tulos viittaa siihen, että tadalafiilin puhdistuma on hitaampaa PAH-potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla.

## Muut erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Terveillä iäkkäillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalafiilin (annos 10 mg) puhdistuma oli pienempi, ja se johti 25 % suurempaan altistukseen (AUC-arvo) suhteessa iältään 19–45-vuotiaisiin terveisiin koehenkilöihin. Tämä iän vaikutus ei ole kliinisesti merkitsevä eikä se anna aihetta annoksen muuttamiseen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafiilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) heikentynyt tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla  $C_{max}$  oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

Tadalafiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuuspinta-ala) tadalafiilille suurenee, kliinistä kokemusta on rajallisesti, eikä tadalafiilin puhdistumaa voida lisätä dialyysillä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pugh-luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Jos tadalafiilia määrätään tälle potilasryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiiliannoksista.

Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu ja siksi tadalafiilin antamista näille potilaille ei suositella.

### *Diabetespotilaat*

Diabetesta sairastavien potilaiden tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella oli noin 19 % pienempi kuin terveiden koehenkilöiden AUC-arvo. Tämä ero ei anna aihetta annoksen muuttamiseen.

### *Etnisyys*

Eri etnisiä populaatioita edustavia tutkimushenkilöitä ja potilaita on osallistunut farmakokineettisiin tutkimuksiin, eikä näissä tutkimuksissa ole todettu eroja henkilöiden tyypillisessä altistumisessa tadalafiilille. Annoksen säätämistä ei tarvita.

### *Sukupuoli*

Kliinisesti merkityksellisiä eroja altistumisessa ei todettu, kun tutkittiin terveitä naisia ja miehiä, joille annettiin joko kerta-annos tadalafiilia tai toistuvia annoksia. Annoksen säätämistä ei tarvita.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan vaikuttavan aineen määrän AUC-arvo oli noin 18-kertainen ihmisen 20 mg:n annoksen AUC-arvoon nähden.

Uros- ja naaraspuolisilla rotilla ei esiintynyt hedelmällisyyden heikkenemistä. Kun koirille annettiin tadalafiilia vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus

[vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeneesin vähenemiseen. Katso myös kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Povidoni (K-25)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Poloksameeri 188  
Vedetön laktoosi  
Mikrokiteinen selluloosa (PH 101)  
Kroskarmelloosinatrium  
Kolloidinen vedetön piioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (2910/15 mPa) (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Koteloon pakattu PVC/PE/PVdC-Alu-läpipainopakkaus jossa 28 ja 56 kalvopäällystettyä tablettia.

Koteloon pakattu perforoitu PVC/PE/PVdC-Alu-kerta-annosläpipainopakkaus, jossa 28 x 1 ja 56 x 1 kalvopäällystettyä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09 tammikuu 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 marraskuu 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Unkari

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Talmanco 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tadalafiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Talmanco 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Talmanco 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
tadalafiili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Viartis Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Talmanco 20 mg kalvopäällysteinen tabletti** tadalafiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Talmanco on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Talmanco-valmistetta
3. Miten Talmanco-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Talmanco-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Talmanco on ja mihin sitä käytetään**

Talmanco-valmisteen vaikuttava aine on tadalafiili.

Talmanco-valmistetta käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon aikuisilla.

Talmanco kuuluu lääkeryhmään nimeltä fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) estäjät. Ne toimivat edistämällä keuhkoja ympäröivien verisuonten laajenemista. Tämä parantaa veren virtausta keuhkoihisi. Tämä parantaa fyysistä suorituskykyäsi.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Talmanco-valmistetta**

**Älä ota Talmanco-valmistetta**

- jos olet allerginen tadalafiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotakin nitraattia (nitroa) esim. amylinitriittiä, jota käytetään rintakivun hoitoon. Tadalafiilin on osoitettu tehostavan näiden lääkkeiden vaikutuksia. Jos käytät jotakin nitraattia tai olet epävarma asiasta, kerro siitä lääkärillesi.
- jos olet joskus menettänyt näkösi silmän verenkiertohäiriön vuoksi (ei-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio, NAION)
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus viimeisen kolmen kuukauden aikana
- jos sinulla on matala verenpaine
- jos käytät riosiguaattia. Tätä lääkettä käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa (korkea keuhkoverenpaine) ja kroonisessa tromboembolisessa keuhkoverenpainetaudissa (veritulpan jälkeinen korkea keuhkoverenpaine). PDE5-inhibiittoreiden, kuten Talmanco, on osoitettu lisäävän näiden lääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Jos käytät riosiguaattia tai olet epävarma, kerro siitä lääkärillesi.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Talmanco-valmistetta, jos sinulla on:

- jokin sydänvika kohonneen keuhkovaltimopaineen lisäksi
- ongelmia verenpaineesi kanssa



- mikä tahansa synnynnäinen silmäsairaus
- punasolupoikkeavuuksia (esim. sirppisoluanemia)
- luuytimen syöpä (myelooma)
- verisyöpä (leukemia)
- siittimen epämuotoisuus tai tahattomia tai pitkään jatkuvia erektioita (joiden kesto on yli 4 tuntia)
- vaikea maksasairaus
- vaikea munuaissairaus

Jos näkösi yhtäkkiä heikkenee tai häviää, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Alentunutta tai äkillistä kuulonmenetystä on huomattu joillain talafiliä käyttäneillä potilailla. Vaikka ei olekaan tiedossa, että tapahtuma liittyy suoraan talafiliin, ota lääkäriisi yhteyttä välittömästi, mikäli sinulla on alentunut tai äkillinen kuulonmenetys.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten käyttöön.

### **Muut lääkevalmisteet ja Talmanco**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. ÄLÄ ota näitä tabletteja, jos käytät nitrovalmisteita.

Talmanco voi vaikuttaa joihinkin lääkkeisiin tai jotkut lääkkeet voivat muuttaa Talmanco-valmisteen vaikutusta. Kerro lääkäriillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät:

- bosentaania (toista lääkettä kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon)
- nitrovalmisteita (rintakivun hoitoon)
- alfasalpaajia verenpaineen tai eturauhasongelmien vuoksi
- riosiguaatti
- rifampisiinia (bakteeritulehdusten hoitoon)
- ketokonatsolitabletteja (sienitulehdusten hoitoon)
- ritonaviiria (HIV:n hoitoon)
- erektiohäiriön hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (PDE5-estäjiä)

### **Talmanco alkoholin kanssa**

Alkoholin käyttö voi ohimenevästi laskea verenpainettasi. Jos olet ottanut tai aiot ottaa Talmanco-valmistetta, vältä liiallista alkoholin käyttöä (yli 5 annosta alkoholia), sillä tämä voi lisätä huimauksen riskiä seisomaan noustessa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei tämä ole ehdottoman välttämätöntä ja olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

Älä imetä kun käytät tätä lääkettä, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko lääkettä äidinmaitoon. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Kun valmistetta annettiin koirille, kiveksissä todettiin siittiöiden määrän vähenemistä. Siittiöiden määrän vähenemistä havaittiin joillakin miehillä. On epätodennäköistä, että nämä vaikutukset johtavat hedelmättömyyteen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Huimausta voi ilmaantua. Tarkkaile itseäsi, kuinka reagoit lääkkeisiin ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

### **Talmanco sisältää laktoosia ja natriumia**

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Talmanco-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Talmanco on saatavana 20 mg tabletteina. **Tavallinen annos** on kaksi 20 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa. Sinun tulee ottaa molemmat tabletit samalla kertaa, peräkkäin. Jos sinulla on lievä tai keskivaikea munuaisvika, saattaa lääkäri ohjeistaa sinua ottamaan vain yhden 20 mg:n tabletin vuorokaudessa.

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa. Voit ottaa tabletit ruoan kanssa tai ilman.

#### **Jos otat enemmän Talmanco-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro lääkärillesi tai hakeudu heti sairaalaan lääke tai lääkepakkaus mukana, jos itse otat tai joku muu henkilö ottaa enemmän tabletteja kuin pitäisi. Sinulla voi esiintyä kohdassa 4 kuvattuja haittavaikutuksia.

#### **Jos unohdat ottaa Talmanco-valmistetta**

Ota annos heti kun muistat, jos tavallisesta lääkkeenottoajankohdasta on kulunut alle 8 tuntia. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Talmanco-valmisteen oton**

Älä lopeta tablettien ottamista, ellei lääkäri ole näin neuvonut.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

#### **Jos sinulla on jokin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkäriin:**

**Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10 henkilöstä)

- allerginen reaktio, kuten ihottuma.
- rintakipu - älä käytä nitroja vaan hakeudu heti lääkäriin.

**Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100 henkilöstä)

- priapismi, pitkittynyt ja mahdollisesti kivulias erektio lääkkeen ottamisen jälkeen. Jos sinulla on jatkuva yli 4 tuntia kestävä erektio, ota heti yhteys lääkäriin.

**Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 1 000 henkilöstä)

- äkillinen näön menetys.

#### **Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia:**

**Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10 henkilöstä)

- päänsärky, punoitus, nenän ja onteloiden tukkoisuus, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt (mukaan lukien vatsavaivat ja -kivut), lihassärky, selkäkivut ja kivut raajoissa (mukaan lukien epämukava tunne raajoissa).

**Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 10 henkilöstä)

- näön hämärtyminen, matala verenpaine, nenäverenvuoto, oksentelu, lisääntynyt tai poikkeava verenvuoto kohdusta, kasvojen turvotus, happorefluksi, migreeni, epäsäännöllinen syke ja pyörtyminen.

**Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 100 henkilöstä)

- kouristelu, ohimenevä muistin menetys, nokkosihottuma, voimakas hikoilu, verenpurkauma peniksessä, verta siemennesteessä ja/tai virtsassa, korkea verenpaine, nopea syke, äkillinen sydänperäinen kuolema ja korvien soiminen.

**PDE5-estäjiä** käytetään myös erektiohäiriöiden hoitoon miehille. Muutamia **harvinaisia** (saattaa esiintyä enintään yhdellä 1 000 henkilöstä) haittavaikutuksia on ilmoitettu:

- osittainen, ohimenevä tai pysyvä toisen tai molempien silmien näön heikkeneminen tai menetys sekä vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen ja kurkun turpoamista. Myös äkillistä kuulon alenemaa tai menetystä on ilmoitettu.

Tadalafiilia erektiohäiriön hoitoon käyttäneillä miehillä on ilmoitettu tadalafiilin käytön aikana haittatapahtumia. Koska näitä haittatapahtumia ei ole ollut kohonnutta keuhkoverenpainetta selvittäneissä lääketutkimuksissa, niiden ilmaantuvuus tässä käyttöaiheessa on **tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- silmäluomien turvotus, silmäkipu, punaiset silmät, sydänkohtaus ja aivohalvaus.

Useimmilla, joskaan ei kaikilla miehillä, joiden haittavaikutusilmoituksessa oli nopea sydämen syke, epäsäännöllinen syke, sydänkohtaus, aivohalvaus ja äkillinen sydänperäinen kuolema, oli tiedossa sydänongelma jo ennen kuin he ottivat tadalafiilia. Ei ole mahdollista arvioida, liittyivätkö mainitut haittatapahtumat suoraan tadalafiilin käyttöön vai eivät.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Talmanco-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Talmanco sisältää**

- Vaikuttava aine on tadalafiili. Yksi tabletti sisältää 20 mg tadalafiilia.
- Muut tabletin ytimen aineet ovat povidoni, natriumlauryylisulfaatti, poloksameeri 188, vedetön laktoosi (ks. kohta 2 ”Talmanco sisältää laktoosia ja natriumia”), mikrokiteinen selluloosa (PH 101), kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste sisältää laktoosimonohydraattia (katso kohta 2, ”Talmanco sisältää laktoosia ja natriumia”), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja triasetiini.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Tämä lääke on valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty ”M” ja toiselle puolelle ”TA20”.

Tämä lääke on saatavana läpipainopakkauksina, jotka sisältävät 28 tai 56 tablettia ja kerta-annoksina repäisylinjoilla varustetuissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 28 x 1 tai 56 x 1 tabletti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistajat**

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Unkari

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: +36 1 465 2100

### **Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +4528 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

### **Nederland**

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

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

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatriis 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

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 222 077 00

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**  
Viatriis 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**  
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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.