

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Talmanco, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 237,9 mg laktoosi (234,5 mg veevabana ja 3,4 mg monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune kaksikkumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõt ligikaudu 10,7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „TA20”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanutel koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

Efektiivsust on näidatud idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis.

Lapsed

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitatav annus on 40 mg (kaks x 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti) võetuna üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2...17 aastat)

Järgnevalt on toodud soovitatavad üks kord ööpäevas manustatavad annused lapse vanuse ja kehakaalu kategooriate põhjal.

Lapse vanus ja/või kehakaal	Soovitav ööpäevane annus ja manustamisskeem
Vanus $\geq$ 2 aastat Kehakaal $\geq$ 40 kg Kehakaal $<$ 40 kg	40 mg (kaks 20 mg tabletti) üks kord ööpäevas 20 mg (üks 20 mg tablett või 10 ml suukaudset suspensiooni, 2 mg/ml tadalafilit*) üks kord ööpäevas

* Suukaudne suspensioon on saadaval manustamiseks lastele, kes vajavad 20 mg ja ei ole võimelised tablette neelama.

Alla 2-aastaste patsientide kohta ei ole kliinilistest uuringutest farmakokineetilisi ega efektiivsuse andmeid. Tadalafilit sobivaimat annust lastele vanuses 6 kuud kuni $<$ 2 aastat ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole tadalafilit kasutamine selles vanuserühmas soovitatav.

Hilinenud annus, vahelejäädud annus või oksendamine

Kui tadalafilit manustamine hilineb, kuid on veel sama päev, tuleb annus võtta ilma järgnevat annustamisskeemi muutmata. Annuse vahelejäämise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Oksendamise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2...17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafilit kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed (vanuses 2...17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel kehakaaluga $<$ 40 kg on soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 20 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafilit kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2...17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Väheste kliinilise kogemuse tõttu võib kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Childi-Pugh klass A ja B) patsientidel kaaluda algannust 20 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2...17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel kehakaaluga $<$ 40 kg võib kaaluda algannust 10 mg üks kord ööpäevas.

Igas vanuses patsientide puhul, kui määratakse tadalafilit, tuleb raviarstil hoolikalt hinnata kasu/riski suhet. Raske maksatsirroosiga patsiente (Childi-Pugh klass C) ei ole uuritud ja seetõttu ei ole tadalafilit kasutamine nendel soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed (vanuses $<$ 2 aastat)

Tadalafilit annustamine ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

Talmanco on suukaudseks manustamiseks.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt koos veega, võtta võib koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Äge müokardiinfarkt viimase 90 päeva jooksul.

Raske hüpotensioon (< 90/50 mm Hg).

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et tadalafilil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See tuleneb arvatavasti tadalafili ja nitraatide ühisest toimest lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Seega tadalafili manustamine ükskõik millist orgaanilist nitraati kasutavatele patsientidele on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) inhibiitorite, sh tadalafili, ja guanülaatsüklaasi stimulaatorite, nt riotsiguat, koos kasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb mittearteriitiilise eesmise isheemilise nägemisnärvide neuropaatia (NAION) tõttu ühes silmas nägemise kaotus, hoolimata sellest, kas see episood oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiovaskulaarsed haigused

PAH'i kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud järgmisi kardiovaskulaarsete haigustega patsiente:

- kliiniliselt olulise aordi- ja mitraalklapi haigusega patsiendid;
- perikardi konstriksiooniga patsiendid;
- restriktiivse või kongestiivse kardiomiopaatia patsiendid;
- vasaku vatsakese olulise funktsioonilangusega patsiendid;
- eluohtlike rütmihäiretega patsiendid;
- sümptomaatilise koronaararteri haigusega patsiendid;
- ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid.

Kuna tadalafilit kasutamise ohutuse kliinilisi andmeid nendel patsientidel ei ole teada, ei ole tadalafilit kasutamine nendel soovitatav.

Pulmonaalsed vasodilataatorid võivad märkimisväärselt halvendada pulmonaalse venooklusiivse haigusega (PVOD) patsientide kardiovaskulaarset seisundit. Kuna puuduvad kliinilised andmed tadalafilit kasutamise kohta patsientidel, kellel on pulmonaalne venooklusiivne haigus, ei ole tadalafilit manustamine nendele patsientidele soovitatav. Kui tadalafilit manustamisel peaks ilmnenema kopsuturse nähte, tuleb arvestada venooklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Tadalafilil on süsteemne vasodilatooriv toime, mille tulemusel võib tekkida mööduv vererõhulangus. Tadalafilit ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul tadalafilit ebasoodsa vasodilatoorse toimega, näiteks patsientidel, kellel on raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon, vedelikupeetus, autonoomne hüpotensioon või puhkeoleku hüpotensioon.

Mõnedel alfa₁-blokaatoreid ja tadalafilit koosmanustavatel patsientidel võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5). Seetõttu ei ole tadalafilit ja doksasosiini kombineerimine soovitatav.

Nägemine

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest, sealhulgas tsentraalsest seroosest koriooretinopaatiast (*Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) ja NAION-i juhtudest. Enamik CSCR-i juhte taandus spontaanselt pärast ravi lõpetamist tadalafiiliga. NAION-i suhtes näitab vaatlusandmete analüüs erektsioonihäirega meeste puhul suurenenud NAION-i riski pärast tadalafiili või teiste PDE5-inhibiitorite imendumist. Kuna see võib puudutada kõiki tadalafiili võtnud patsiente, tuleb juhendada, et järsu nägemishäire, nägemisteravuse languse ja/või moonutatud nägemise puhul peab tadalafiili võtmise lõpetama ja viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3). Patsiente, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkesta haigused, sh *retinitis pigmentosa*, ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse ja seetõttu ei ole ravimi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Kuulmise halvenemine või järsk kuulmislangus

Pärast tadalafiili kasutamist on teatatud järsku tekkinud kuulmislangusest. Kuigi mõnel juhul esinesid kaasuvad riskifaktorid (nt vanus, diabeet, hüpertensioon ja anamneesis varasem kuulmislangus) tuleb patsientidele järsu kuulmislanguse või kuulmise halvenemise tekkimisel soovitada tadalafiili kasutamine lõpetada ja pöörduda viivitamatult arsti poole.

Neeru- ja maksafunktsiooni häired

Tadalafiili ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega haigetel, kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) on neil tõusnud, kliiniline kogemus on väike ning dialüüsil on vähene toime ravimi kliirensile.

Raske maksatsirroosiga (Childi-Pugh klass C) patsiente ei ole uuritud, seetõttu ei ole tadalafiili annustamine neile soovitatav.

Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

PDE5 inhibiitoritega ravitud meestel on teatatud priapismi esinemisest. Patsiente tuleb hoiatada, et kui erektsioon kestab 4 tundi või kauem, tuleb kiiresti meditsiinilist abi otsida. Kui priapismi ei ravita koheselt, võib tagajärjeks olla peenise koe kahjustus ja potentsi püsiv kaotus.

Tadalafiili tuleb ettevaatlikult ordineerida patsientidele, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi), või kellel esinevad seisundid, mis võivad olla eelsoodumuseks priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijate või inhibiitoritega

Tugevatoimelisi CYP3A4 indutseerijaid, nt rifampitsiini, pikaajaliselt võtvatel patsientidel ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid, nt ketokonasooli või ritonaviiri, ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete ravi

Tadalafiili ohutust ja efektiivsust koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ja muude erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Patsiente tuleb informeerida, et nad ei võtaks tadalafiili koos nende ravimitega.

Prostatsükliin ja selle analoogid

Tadalafiili efektiivsust ja ohutust manustamisel koos prostatsükliini või selle analoogidega ei ole kontrolliga kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu on koosmanustamisel soovitatav olla ettevaatlik.

Bosentaan

Juba bosentaani ravil olevatel patsientidel ei ole taladafiili efektiivsust lõplikult näidatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Talmanco tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime taladafiilile

Tsütokroom P450 inhibiitorid

Seentevastased asoolid (nt ketokonasool)

Ketokonasool (200 mg ööpäevas) suurendab taladafiili (10 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 2-kordselt ja C_{max} 15% võrra, võrrelduna taladafiili enda AUC ja C_{max} väärtustega.

Ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendab taladafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 4-kordselt ja C_{max} 22% võrra.

Proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Ritonaviir (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibiitor, suurendab taladafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 2-kordselt ilma C_{max} väärtusi muutmata. Ritonaviir (500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas) suurendab taladafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 32% võrra ja langetab C_{max} 30% võrra.

Tsütokroom P450 indutseerijad

Endoteliin-1 retseptorite antagonistid (nt bosentaan)

Bosentaan (125 mg kaks korda ööpäevas), mis on CYP2C9 ja CYP3A4 substraat ning mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib olla ka CYP2C19 indutseerija, vähendas pärast taladafiili (40 mg üks kord ööpäevas) korduvat koosmanustamist süsteemset ekspositsiooni 42% ja C_{max} 27% võrra. Juba bosentaani ravil olevatel patsientidel ei ole taladafiili efektiivsust lõplikult näidatud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Taladafiil ei mõjuta bosentaani ega tema metaboliitide ekspositsiooni (AUC ja C_{max}).

Taladafiili ja teiste endoteliin-1-retseptorite antagonistide koosmanustamise efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud.

Antimikroobsed ravimid (nt rifampitsiin)

CYP3A4 indutseerija, rifampitsiin (600 mg ööpäevas), vähendas taladafiili AUC 88% võrra ja C_{max} 46% võrra, võrreldes ainult taladafiili (10 mg) AUC ja C_{max} väärtustega.

Taladafiili toime teistele ravimitele

Nitraadid

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et taladafiil (5, 10 ja 20 mg) võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See koostoime kestis kauem kui 24 tundi ja kui taladafiili viimasest annusest oli möödas

48 tundi, ei olnud see toime enam määratav. Seetõttu on tadalafili manustamine mistahes vormis orgaanilisi nitraate kasutavale patsiendile vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Antihüpertensiivsed ravimid (sh kaltsiumikanalite blokaatorid)

Doksasosiini (4 ja 8 mg ööpäevas) ja tadalafili (5 mg ööpäevas ja 20 mg ühekordse annusena) samaaegne manustamine suurendab märkimisväärselt selle alfablokaatori vererõhku langetavat toimet. See toime kestab vähemalt kaksteist tundi ning võib põhjustada sümptomeid, sh sünnikoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfososiini ega tamsulosiiniga.

Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes uuriti tadalafili (10 mg ja 20 mg) võimet tugevdada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Peamiste antihüpertensiivsete ravimrühmade ravimeid manustati uuringus kas monoteraapiana või osana kombineeritud ravist. Ravile hästi mittealluva hüpertensiooniga patsientidel, kes võtsid mitut vererõhuravimit, saavutati suurem vererõhu langus kui ravile hästi alluva hüpertensiooniga patsientidel, kelle vererõhulanguse tulemused olid minimaalsed ja sarnased tervete isikutega. Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib 20 mg tadalafilit tekitada vererõhu languse, mis on (v.a doksasosiini puhul, vt ülalpool) üldiselt kerge ega oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga, toimus süsteemse vererõhu lisaangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonis selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh tadalafili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)

10 mg tadalafilit manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteri inhibiitor) ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid. Ainus täheldatud farmakodünaamiline toime oli vähenenud südame löögisageduse tõus (3,5 lööki minutis).

CYP2C9 substraat (nt R-varfariin)

Tadalafilil (10 mg ja 20 mg) ei ole kliiniliselt olulist toimet S-varfariini või R-varfariini (CYP2C9 substraat) ekspositsioonile (AUC) ning tadalafil ei mõjutanud varfariini poolt põhjustatud protrombiini aja muutusi.

Atsetüülsalitsüülhape

Tadalafil (10 mg ja 20 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe veritsusaega pikendavat toimet.

P-glükoproteiini substraadid (nt digoksiin)

Tadalafilil (40 mg üks kord ööpäevas) ei ole kliiniliselt olulist toimet digoksiini farmakokineetikale.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suurendab tadalafil (40 mg üks kord ööpäevas) etüünlöstradiooli ekspositsiooni (AUC) 26% võrra ja C_{max} 70% võrra, võrreldes suukaudsete kontratseptiivide manustamist platseeboga. Levonorgestreelile ei leitud tadalafilil olevat statistiliselt olulist toimet, mistõttu võib arvata, et toime etüünlöstradioolile on seotud sulfateerimise inhibeerimisega sooles tadalafilit poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Terbutaliin

Samasugust AUC ja C_{max} tõusu, mida nähti etüünlöstradiooli puhul, võib oodata ka terbutaliini suukaudse manustamise järgselt, ilmselt sulfateerimise inhibeerimise tõttu sooles tadalafilit poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Alkohol

Alkoholi ja tadalafil (10 mg või 20 mg) koosmanustamisel alkoholi kontsentratsioonid ei muutunud. Lisaks ei leitud ka tadalafil kontsentratsiooni muutusi pärast alkoholiga koosmanustamist. Tadalafil (20 mg) ei süvendanud alkoholi (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40% alkoholi (viin) 80 kg kaaluvale mehele) poolt põhjustatud vererõhu langust, kuid mõnel isikul täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Tadalafil (10 mg) ei süvenda alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiva kliirensi (CL/F) ja bosentaani poolt CL/F-ile avaldatava toime näitajad lastel sarnased PAH-iga täiskasvanutel täheldatuga. Bosentaani kasutamisel ei ole vaja tadalafil annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tadalafil kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule, poegimisele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav tadalafil raseduse ajal mitte kasutada.

Imetamine

Olemasolevate farmakodünaamiliste/toksikoloogiliste andmete järgi on loomadel täheldatud tadalafil eritumist rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tadalafil ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Koortel täheldati toimeid, mis võivad viidata fertiilsuse häiretele. Kahes järjestikus kliinilises uuringus näidati, et see toime on inimesel ebatõenäoline, kuigi mõnedel meestel täheldati sperma kontsentratsiooni langust (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tadalafil mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte tadalafil ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist ja masinate käsitsemist olema teadlikud sellest, kuidas nad tadalafilile reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 10\%$ -l 40 mg tadalafil saanud ravigrupi patsientidest, olid peavalu, iiveldus, seljavalu, düspepsia, nahaõhetus, müalgia, nasofarüngiit ja valu jäsemetes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja iseloomult kerged kuni mõõdukad. Üle 75-aastastel patsientidel esinevate kõrvaltoimete kohta on vähe andmeid.

Tadalafiliga läbiviidud olulise tähtsusega platseebokontrolliga PAH ravi uuringus said 323 patsienti tadalafil annustevahemikus 2,5 mg 40 mg üks kord ööpäevas ja 82 patsienti platseebot. Ravi pikkus oli 16 nädalat. Üldine ravikatkestamise sagedus tekkinud kõrvaltoimete tõttu oli madal (tadalafil 11%, platseebo 16%). Kolmsada viiskümmend seitse selle olulise uuringu lõpetanud isikut alustasid pikaajalist laiendatud uuringut. Uuritud annused olid 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas.

Kõrvaltoimete tabelloetelu

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrolliga PAH kliinilises uuringus talafafiiliga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvaltoimed, millest on teatatud talafafiili puhul kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt meeste erektsoonihäirete ravimisel. Need kõrvaltoimed on märgitud kui esinemissagedusega „teadmata“, sest PAH'i haigetel ei saa olemasolevate andmete alusel sagedust määrata või esinemissagedus määrati olulise tähtsusega platseebokontrolliga talafafiili kliinilise uuringu andmete põhjal.

Esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus-reaktsioonid ⁵			Angioödeem
Närvisüsteemihäired	Peavalu ⁶	Sünkoop, migreen ⁵	Krambid ⁵ , mööduv amneesia ⁵		Insult ² , (sealhulgas hemorraagilised juhud)
Silma kahjustused		Hägune nägemine			Mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärv neuropaatia, reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja kahjustus, tsentraalne seroosne korioretinopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus		Äkiline kuulmislangus
Südame häired		Palpitatsioonid ^{2,5}	Kardiaalne äkksurm ² , tahhükardia ^{2,5}		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt ²
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit (sh nina limaskestast ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
Seedetrakti häired	Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düs-komfort ³)	Oksendamine, gastroösofagaalne refluks			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve	Urtikaaria ⁵ , hüperhidroos (liighigistamine) ⁵		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliativne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavustunne jalgades)				
Neeru- ja kuseteede häired			Hematuuria		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Suurenenud emakaverejooks ⁴	Priapism ⁵ , peenise veritsus, hematospermia		Pikenenud erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Näoturse, valu rinnus ²			

- ¹ Kõrvalnähtud, mida registreeritud uuringutes täheldatud ei ole ja seetõttu nende esinemissagedust olemasolevate andmete alusel määrata ei saa. Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks.
- ² Enamikul patsientidest, kellel neid nähte esines, olid eelnevalt olemas kardiovaskulaarse riski faktorid.
- ³ Täpse MedDRA termini sisse kuuluvad ka abdominaalne düskomfort, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja mao düskomfort.
- ⁴ Kliiniline mitte-MedDRA termin, et kaasata ebatavalise/liigse menstruatsiooni verejooksu seisundit kirjeldavad raportid, nt menorraagia, metrorraagia, menometrorraagia või vaginaalne verejooks.
- ⁵ Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks ning lisaks on esinemissageduse määramise aluseks vaid 1 või 2 patsiendi kogemused, kellel kõrvaltoimed tekkisid olulise tähtsusega platseebokontrolliga tadalafiili kliinilises uuringus.
- ⁶ Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu. Peavalu võib tekkida ravi alguses ning aja jooksul taanduda isegi ravi jätkudes.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) raviti tadalafiiliga kokku 51 PAH-iga last vanuses 2,5...17 aastat. Turuletulekujärgses vaatlusuuringus (H6D-JE-TD01) raviti tadalafiiliga kokku 391 PAH-iga last alates vastsündinuest kuni < 18 aastani. Pärast tadalafiili manustamist oli kõrvaltoimete tüüp ja raskus lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringu ülesehituse, valimi suuruse, soo, vanusevahemiku ja annuste erinevuste tõttu on nendest uuringutest saadud ohutusandmeid kirjeldatud eraldi allpool.

Platseebokontrolliga kliiniline uuring lastel (H6D-MC-LVHV)

Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus osales 35 PAH-iga patsienti vanuses 6,2...17,9 aastat (vanuse mediaan 14,2 aastat), said kokku 17 patsienti üks kord ööpäevas tadalafiili annuses 20 mg (keskmise kehakaalu kohort, ≥ 25 kg kuni < 40 kg) või 40 mg (suure kehakaalu kohort, ≥ 40 kg) ning 18 patsienti said platseebot 24 nädala jooksul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis tekkisid ≥ 2 -l tadalafiiliga ravitud patsiendil, olid peavalu (29,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon ja gripp (kumbki 17,6%) ning liigesevalu ja ninaverejooks (kumbki 11,8%). Surmajuhutustest ega tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud. Lühiajalises platseebokontrolliga uuringus ravi saanud 35 lapsest 32 liitusid 24-kuulise pikaajalise avatud jätku-uuringuga ja 26 patsienti läbisid järelkontrolli. Uusi ohutusalasid signaale ei täheldatud.

Kontrollita farmakokineetiline uuring lastel (H6D-MC-LVIG)

Suurenevate korduvannuste uuringus lastel said 19 patsienti, kelle vanuse mediaan oli 10,9 aastat (vahemik 2,5...17 aastat) üks kord ööpäevas tadalafiili 10-nädalase avatud ravi kestel (periood 1) ja kuni veel 24 kuud jätkuavas (periood 2). Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 8 patsiendil (42,1%). Nendeks olid pulmonaalhüpertensioon (21,0%), viirusinfektsioon (10,5%) ja südamepuudulikkus, gastriit, pürekia, 1. tüüpi suhkurtõbi, febrilised krampid, presünoop, krampihood ja munasarjatsüst (igaüks 5,3%). Ükski patsient ei lõpetanud ravi kõrvaltoimete tõttu. Ravist tingitud kõrvaltoimetest teatati 18 patsiendil (94,7%) ja kõige sagedamad neist (esinedes ≥ 5 patsiendil) olid peavalu, pürekia, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon ja oksendamine. Teatati kahest surmajuhust.

Turuletulekujärgne uuring lastel (H6D-JE-TD01)

Ohutusandmed koguti turuletulekujärgses vaatlusuuringus, mis viidi läbi Jaapanis 391 PAH-iga lapsel (maksimaalne jälgimisperiood 2 aastat). Uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli $5,7 \pm 5,3$ aastat, sh 79 patsienti vanuses < 1 aasta, 41 vanuses 1...< 2 aastat, 122 vanuses 2...6 aastat, 110 vanuses 7...14 aastat ja 39 vanuses 15...17 aastat. Kõrvaltoimetest teatati 123 patsiendil (31,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedused (≥ 5 patsienti) olid pulmonaalhüpertensioon (3,6%), peavalu (2,8%); südamepuudulikkus ja trombotsüütide arvu vähenemine (kumbki 2,0%); ninaverejooks ja ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 1,8%), bronhiit, kõhulahtisus ja maksafunktsiooni häired (igaüks 1,5%) ning gastroenteriit, valgukaotusega gastroenteropaatia ja aspartaadi aminotransferaasi

aktiivsuse suurenemine (igaüks 1,3%). Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 12,0% (≥ 3 patsienti), sh pulmonaalhüpertensioon (3,6%), südamepuudulikkus (1,5%) ja pneumoonia (0,8%). Teatati kuueteistkümnest surmajuhust (4,1%); ükski neist ei olnud seotud talafafiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele isikutele on antud kuni 500 mg ühekordseid annuseid ning erektsioonihäiretega patsientidele on antud kuni 100 mg ööpäevaseid korduvannuseid. Kõrvaltoimed olid samasugused kui väiksemate annuste korral.

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada tavapäraseid toetavaid abinõusid. Hemodialüüsist on talafafiili elimineerimisel vähe abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood G04BE08.

Toimemehhanism

Talafafiil on tugevatoimeline ja selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mis vastutab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) lammutamise eest. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on seotud lämmastikoksiidi pidurdatud vabanemisega veresoonte endoteelist ja selle tagajärjel väheneb cGMP kontsentratsioon kopsu veresoonte silelihastes. PDE5 on kopsu veresoontes valdav fosfodiesteras. PDE5 inhibeerimine talafafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoontkonnas.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et talafafiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernoskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Talafafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesterasidele. Talafafiil on PDE5 suhtes üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames, peaaigus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Talafafiil on PDE5-le üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames ja veresoontes leiduvale ensüümile PDE3. See PDE5 valikuline eelistus PDE3-ga võrreldes omab tähtsust seetõttu, et PDE3 on ensüüm, mis on seotud südamelihase kontraktiilsusega. Lisaks on talafafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Talafafiil toimib samuti üle 10 000 korda tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 405 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti. Lubatud kaasuv ravi sisaldas bosentaani (stabiilne säilitusannus kuni 125 mg kaks korda ööpäevas) ja pikaajalist antikoaguleerivat ravi, digoksiini, diureetikume ja hapnikku. Enam kui pooled (53,3%) uuringus osalenud isikutest said kaasuvat ravi bosentaaniga.

Patsiendid randomiseeriti ühte viiest ravigruppidest (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg talafafiili, või platseebo). Patsiendid olid vähemalt 12-aastased ja PAH diagnoosiga, mis oli idiopaatiline, seotud

kollageenhaiguse, anoreksigeensete ravimite kasutamise, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni, kodade vaheseina defektiga või kaasnes vähemalt 1 aasta kestnud kaasasündinud süsteemse ja kopsuvereringe šundi kirurgilise korrektsiooniga (nt vatsakeste vaheseina defekt, avatud arterioosjuha). Uuringus osalenute keskmine vanus oli 54 aastat (vahemikus 14 kuni 90 aastat), enamik patsiente olid heledanahalised (80,5%) ja naissoost (78,3%). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) etioloogia oli peamiselt idiopaatiline PAH (61,0%) või seotud vaskulaarse kollageenhaigusega (23,5%). Enamikul patsientidest oli Maaailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni järgi III (65,2%) või II (32,1%) funktsionaalne klass. Keskmine 6-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) algtasemel oli 343,6 meetrit.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 16. nädalal 6-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) muutus algtasemelt. Protokollis sätestatud olulise taseme saavutas ainult talalafiil 40 mg – platseeboga kohandatud mediaan suurenes 6MWD testis 26 meetrit ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 33 meetrit, 95% CI: 15,2, 50,3). Läbitud vahemaa pikenemine ilmnis alates 8. ravinädalast. 6MWD märkimisväärt paranemist ($p < 0,01$) demonstreeriti 12. nädalal, kui patsientidel paluti edasi lükata uuringuravimi võtmist, et määrata toimeaine madalaimat kontsentratsiooni. Tulemused olid üldjuhul alagruppides kooskõlas vanuse, soo, PAH etioloogia ja WHO funktsionaalse klassi algtaseme ja 6MWD'ga. Platseeboga kohandatud 6MWD tõusu mediaan oli neil patsientidel, kes said talalafiili 40 mg lisaks bosentaanile ($n = 39$) 17 meetrit ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0; eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 23 meetrit, 95% CI: -2,4, 47,8) ja neil patsientidel, kes said ainult talalafiili 40 mg ($n = 37$) 39 meetrit ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0, 66,0; eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 44 meetrit, 95% CI: 19,7, 69,0).

16. nädalaks WHO funktsionaalse klassi paranemisega patsientide proportsioon oli sarnane talalafiili 40 mg ja platseebogrupis (23% vs. 21%). Kliinilise seisundi halvenemise esinemissagedus 16. nädalal oli talalafiili 40 mg saanud patsientide grupis väiksem (5%; 4 patsienti 79-st) kui platseebogrupis (16%; 13 patsienti 82-st). Borgi düspnoe skoori muutused olid väikesed ja mitteolulised nii platseeboga kui talalafiil 40 mg grupis.

Lisaks täheldati talalafiil 40 mg grupis paranemist võrreldes platseeboga SF-36 kehalise tegevuse, kehalise rolli, kehalise valu, üldise tervise, vitaalsuse ja sotsiaalse tegevuse valdkondades. Mingit paranemist ei täheldatud SF-36 emotsionaalse rolli ja vaimse tervise valdkondades. Võrreldes platseeboga täheldati talalafiil 40 mg grupis paranemist EuroQol (EQ-5D) US ja UK indeksi skoorides, mis hõlmasid liikumist, enesega toimetulekut, tavalist aktiivsust, valu/ebamugavust, ärevuse/depressiooni komponente, ning visuaalse analoogi skaalal (VAS).

Kardiopulmonaalset hemodünaamikat uuriti 93 patsiendil. Talalafiil 40 mg suurendas südame väljutusmahtu (0,6 l/min), vähendas kopsuarteri rõhku (-4,3 mm Hg) ja kopsu vaskulaarset resistentsust (-209 dyn.s/cm^5) võrreldes algtasemega ($p < 0,05$). Siiski näitas *post hoc* analüüs, et kardiopulmonaalse hemodünaamika näitajate muutused algtasemega võrreldes ei ole talalafiil 40 mg ravigrupis platseebogrupist märkimisväärselt erinevad.

Pikaajaline ravi

Platseebokontrolliga uuringust jätkas 357 patsienti pika-ajalises jätku-uuringus. Nendest 311 patsienti olid saanud ravi talalafiiliga vähemalt 6 kuud ja 293 patsienti 1 aasta jooksul (keskmine ekspositsioon 365 päeva, vahemik 2 päeva kuni 415 päeva). Nendel patsientidel, kelle kohta on andmeid, oli elulemuse määr esimesel aastal 96,4%. Lisaks jäi neil, keda raviti 1 aasta jooksul 6 minuti-kõndimise-vahemaa ja WHO funktsionaalse klassi tase stabiilseks.

20 mg talalafiili manustamine tervetele ei põhjustanud võrreldes platseeboga märkimisväärsed erinevusi süstoolse ja diastoolse vererõhu osas lamavas asendis (keskmine maksimaalne langus vastavalt 1,6/0,8 mm Hg), süstoolse ja diastoolse vererõhu osas seistes (keskmine maksimaalne langus vastavalt 0,2/4,6 mm Hg) ega olulisi muutusi südame kontraktsioonisageduses.

Uuringus, milles Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testiga hinnati talalafiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/roheline) eristamisvõime kahjustumist. See leid on kooskõlas talalafiili

nõrga toimega PDE6-le, võrreldes PDE5-ga. Kliinilistes uuringutes on muutusi värvide nägemises registreeritud harva (< 0,1%) .

Tadalafiili 10 mg (6 kuud kestnud üks uuring) ja 20 mg (üks uuring kestusega 6 kuud ja teine uuring kestusega 9 kuud) annustega, mida manustati iga päev, viidi meestel läbi kolm uuringut, hindamaks ravimi võimalikku toimet spermatogeneesile. Kahes uuringus vaadeldi kliiniliselt mitteolulise tadalafiili raviga seotud sperma hulga ja konsentratsioonide vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel

2 perioodiga täiendava ravi (lisaks patsiendi poolt kasutatavale endoteliini retseptori antagonistile) uuringus (H6D-MC-LVHV) said ravi kokku 35 PAH-iga last vanuses 6...< 18 aastat, et hinnata tadalafiili efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat. 6-kuulise topeltperioodi (periood 1) jooksul said 17 patsienti tadalafiili ja 18 patsienti platseebo.

Tadalafiili annus manustati patsiendi kehakaalu alusel skriiningvisiidil. Enamik patsiente (25 (71,4%)) kaalusid ≥ 40 kg ja said 40 mg, ülejäänud (10 (28,6%)) kehakaaluga ≥ 25 kg kuni < 40 kg said 20 mg. Selles uuringus osales 16 poissi ja 19 tüdrukut; kogu uuringupopulatsiooni vanuse mediaan oli 14,2 aastat (vahemik 6,2...17,9 aastat). Uuringusse ei kaasatud ühtegi alla 6-aastast last. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogia oli valdavalt IPAH (74,3%) ja püsiva või korduva pulmonaalhüpertensiooniga seotud PAH pärast kaasasündinud süsteemse vereringe ja kopsuvereringe vahelise šundi korrektsiooni (25,7%). Enamikel patsientidel oli WHO funktsionaalne klass II (80%).

Perioodi 1 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili efektiivsust võrreldes platseeboga 6 minuti kõnnidistantsi (6MWD) pikendamisel uuringu algusest kuni 24. nädalani, mida hinnati ≥ 6 kuni < 18 aasta vanustel patsientidel, kes olid arengutasemelt võimelised 6 minuti kõnnitesti (6MWT) sooritama. Esmase analüüsi (MMRM) põhjal oli 6MWD vähimruutude keskmine (standardviga: SE, *standard error*) muutus uuringu algusest kuni 24. nädalani 60 (SE: 20,4) meetrit tadalafiili ja 37 (SE: 20,8) meetrit platseebo puhul.

Lisaks kasutati ≥ 2 kuni < 18 aasta vanustel PAH-iga lastel 6MWD prognoosimiseks ekspositsiooni-ravivastuse (ER) mudelit 20 mg või 40 mg ööpäevaste annuste järgse ekspositsiooni põhjal lastel, mis arvutati populatsiooni farmakokineetilise mudeli ja täiskasvanute ER mudeli abil (H6D-MC-LVGY). Mudel näitas ravivastuse sarnasust mudeli abil prognoositud ja tegeliku täheldatud 6MWD vahel lastel vanuses 6...< 18 aastat uuringus H6D-MC-LVHV.

Kummaski ravirühmas ei täheldatud perioodi 1 jooksul kliinilise seisundi halvenemise kinnitatud juhtusid. Patsientide osakaal, kellel paranes WHO funktsionaalne klass uuringu algusest kuni 24. nädalani, oli tadalafiili rühmas 40% ja platseeborühmas 20%. Lisaks täheldati tadalafiili puhul platseeborühmaga võrreldes positiivset võimaliku toime tendentsi ka järgmiste näitajate põhjal: NT-Pro-BNP (ravierinevus: -127,4, 95% CI, -247,05 kuni -7,80), ehhokardiograafilised näitajad (TAPSE: ravierinevus 0,43, 95% CI, 0,14 kuni 0,71; vasaku vatsakese EI-süstoolne: ravierinevus -0,40, 95% CI, -0,87 kuni 0,07; vasaku vatsakese EI-diastoolne: ravierinevus -0,17, 95% CI, -0,43 kuni 0,09; perikardiefusioonist teatati 2 patsiendil platseeborühmas ja mitte ühelgi tadalafiili rühmas) ja CGI-I (paranemine tadalafiili puhul 64,3%, platseebo puhul 46,7%).

Pikaajalised jätkuandmed

Kokku 32 platseebokontrolliga uuringus (H6D-MC-LVHV) osalenud patsienti liitus avatud 2-aastase jätkuperioodiga (periood 2), mille käigus said kõik patsiendid tadalafiili sobivas kehakaalu kohordil põhinevas annuses. Perioodi 2 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili pikaajalist ohutust.

Kokku 26 patsienti läbisid järelkontrolli, mille käigus uusi ohutuslaseid signaale ei täheldatud. Kliinilise seisundi halvenemine tekkis 5 patsiendil: ühel tekkis esmakordselt süngoop, kahel suurendati endoteliini retseptori antagonistide annust, ühel lisati raviskeemi uus PAH-spetsiifiline

samaaegne ravi ja üks hospitaliseeriti PAH-i progressiooni tõttu. Perioodi 2 lõpus oli WHO funktsionaalne klass enamikel patsientidel jäänud samaks või paranenud.

Farmakodünaamilised toimed alla 6-aastastel lastel

Piiratud olemasolevate farmakodünaamiliste näitajate ning sobivate ja heaks kiidetud kliinilise tulemusnäitaja puudumise tõttu alla 6-aastastel lastel tuleatakse efektiivsus selles populatsioonis ekspositsiooni sobitamise teel täiskasvanute efektiivse annusevahemikuga.

Alla 2-aastastel lastel ei ole tadalafilit annustamine ja efektiivsus kindlaks tehtud.

Duchenne'i lihasdüstroofia

Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel on läbi viidud üks uuring, kus ei täheldatud efektiivsuse ilminguid. Tadalafilit randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 3 paralleelse rühmaga uuringus osales 331 Duchenne'i lihasdüstroofiaga poissi vanuses 7...14 aastat, kes said samaaegselt kortikosteroidravi. Uuring sisaldas 48-nädalast topeltpimedat perioodi, kus patsiendid randomiseeriti saama iga päev tadalafilit 0,3 mg/kg, tadalafilit 0,6 mg/kg või platseebot. Tadalafilit ei olnud efektiivne kõndimisvõime vähenemise aeglustamisel, mida mõõdeti esmase 6 minuti kõnnidistantsi (*6 minute walk distance*, 6MWD) tulemusnäitaja abil: 6MWD vähimruutude (LS) keskmine muutus 48. nädalal oli -51,0 meetrit (m) platseeborühmas, võrreldes -64,7 m muutusega tadalafilit 0,3 mg/kg rühmas ($p = 0,307$) ja -59,1 m muutusega tadalafilit 0,6 mg/kg rühmas ($p = 0,538$). Lisaks puudusid efektiivsuse ilmingud kõigis selle uuringu käigus läbi viidud teistest analüüsides. Sellest uuringust saadud üldised ohutustulemused olid üldiselt kooskõlas tadalafilit teadaoleva ohutusprofiiliga ning kortikosteroidide saavate Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et tadalafilit tabletid ja suukaudne suspensioon on tühja kõhu $AUC_{(0...∞)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Suukaudse suspensiooni t_{max} saabub ligikaudu 1 tund hiljem kui tablettidel, kuid erinevust ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kui tablette võib võtta koos toiduga või ilma, siis suukaudset suspensiooni tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Imendumine

Tadalafilit imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ning keskmise maksimaalse kontsentratsiooni plasmas (C_{max}) saavutamise aja mediaan on 4 tundi pärast annustamist. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et tadalafilit tabletid ja suukaudne suspensioon on $AUC_{(0...∞)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Tadalafilit absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud.

Toit ei mõjuta tadalafilit õhukese polümeerikattega tablettide imendumise kiirust ja määra, mistõttu tadalafilit tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Toidu mõju imendumise kiirusele ja ulatusele tadalafilit suukaudse suspensiooni kasutamisel ei ole uuritud; seetõttu tuleb tadalafilit suukaudset suspensiooni manustada tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust. Lastel annustati kliinilistes ja turuletulekujärgsetes uuringutes tadalafilit söögiaegadest sõltumatult ilma ohutusega seotud probleeme täheldamata.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustel on ligikaudu 77 l, mis näitab, et tadalafilit jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seondub 94% tadalafilit plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valguga seonduvust.

Alla 0,0005% manustatud annusest on avastatud tervete inimeste ejakulaadist.

Biotransformatsioon

Tadalafiil metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4 abil. Peamiseks tsirkuleerivaks metaboliidiks on metüülkatehoolglükuroniid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens tasakaalukontsentratsiooni tingimustel pärast suukaudset manustamist keskmiselt 3,4 l/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 16 tundi. Tadalafiil eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena, valdavalt väljaheitega (ligikaudu 61% annusest) ning vähemal määral (ligikaudu 36% annusest) uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuste vahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb tervetel isikul tsirkuleeriva tadalafiili kogus (AUC) annusega proportsionaalselt. Annuste vahemikus 20...40 mg täheldatakse ekspositsiooni väiksemat kui proportsionaalset tõusu.

Manustades tadalafiili annuses 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas, saabub tasakaalukontsentratsioon 5 päeva jooksul ning ekspositsioon on ligikaudu 1,5 korda sellest, mis saadakse pärast ühekordse annuse manustamist.

Populatsiooni farmakokineetika

PAH haigetel, kes ei saa samaaegselt raviks bosentaani, on tadalafiili keskmine ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni korral pärast 40 mg annuse manustamist 26% kõrgem võrreldes tervete vabatahtlikega. Võrreldes tervete vabatahtlikega ei ole C_{max} väärtuses olulist kliinilist erinevust. Need tulemused kinnitavad PAH haigetel tadalafiili madalamat kliirensit võrreldes tervete isikutega.

Erirühmad

Eakad

Tervetel eakatel inimestel (65-aastastel ja vanematel) tuvastati tadalafiili madalam kliirens pärast 10 mg annuse suukaudset manustamist, mille tulemuseks oli 25% suurem tadalafiili AUC kui tervetel 19...45-aastastel inimestel. See vanusest tulenev mõju ei oma kliinilist tähtsust ning ei nõua annuse kohandamist.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) või dialüüsravi saavate lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidega läbiviidud kliinilise farmakoloogia uuringutes oli pärast ühekordse tadalafiili annuse (5...20 mg) manustamist tadalafiili AUC ligikaudu kaks korda suurem kui tervetel inimestel. Hemodialüüsi patsientidel oli C_{max} 41% kõrgem kui tervetel.

Tadalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa.

Kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) suureneb, ei soovitata tadalafiili raske neerupuudulikkusega haigetele vähese kliinilise kogemuse tõttu kasutada, sest ei ole teada, kuidas dialüüs mõjutab ravimi kliirensit.

Maksakahjustus

Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh klass A ja B) patsientidele on tadalafiili ekspositsioon (AUC) võrreldav tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga. Tadalafiili määramisel peab raviarst hoolikalt kaaluma individuaalset kasu/ ja riski

suhet. Maksakahjustusega patsientidele üle 10 mg talafafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

Raske maksatsirroosiga patsiente (Childi-Pugh klass C) ei ole uuritud, mistõttu nendel patsientidel ei ole talafafiili manustamine soovitatav.

Diabeediga patsiendid

Talafafiili AUC oli suhkurdiabeeti põdevatel patsientidel pärast 10 mg annuse manustamist ligikaudu 19% madalam kui tervetel. Sellest erinevusest tulenevalt ei ole tarvis annust muuta.

Rass

Erinevatest etnilistest gruppidest inimesed olid kaasatud farmakokineetika uuringutesse ning talafafiili puhul ei täheldatud tüüpilisi ekspositsiooni erinevusi. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Sugu

Talafafiili ühekordse kui korduva annuse manustamise järgselt tervetele naistele ja meestele kliiniliselt olulisi ekspositsiooni erinevusi ei täheldatud. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Andmete põhjal, mis saadi 36-lt PAH-iga lapselt vanuses 2...< 18 aastat, ei mõjutanud kehakaal talafafiili kliirensit; AUC väärtused olid kõigis laste kehakaalu rühmades sarnased sama annust saanud täiskasvanud patsientidel täheldatud väärtustega. Leiti, et kehakaal on maksimaalset ekspositsiooni prognoosiv tegur lastel; kehakaalu mõju tõttu on ööpäevane annus $\geq$ 2-aastastele ja < 40 kg kaaluvatele lastele 20 mg ning C_{max} on eeldatavasti sarnane $\geq$ 40 kg kaaluvate lastega, kes võtavad 40 mg ööpäevas. Tablettide ravimvormi T_{max} oli hinnanguliselt ligikaudu 4 tundi ega sõltunud kehakaalust. Talafafiili poolväärtusaeg jäi hinnanguliselt vahemikku 13,6...24,2 tundi kehakaalu vahemiku 10...80 kg puhul ning kliiniliselt olulisi poolväärtusaja erinevusi ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ega hiirtel, kes said talafafiili kuni 1000 mg/kg/ööpäev, ei ilmnenud teratogeensust ega embrüo- või fetotoksilisust. Roti prenataalse ja postnataalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei täheldatud, 30 mg/kg/ööpäevas. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne võrreldes AUC-ga inimesel pärast 20 mg annust.

Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud fertiilsuse kahjustust. Koortel, kellele anti talafafiili iga päev 6...12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg/ööpäevas (mille tulemuseks on vähemalt 3 korda suurem plasmakontsentratsioon [vahemik 3,7...18,6] kui inimesel pärast 20 mg üksikannust) ja rohkem, esines seemnetorukeste epiteeli taandarengut, mille tagajärjeks oli spermatogeneesi vähenemine mõnel koeral. Vt ka lõik 5.1.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Povidoon (K-25)

Naatrimumlaaurüülsulfaat

Poloksameer 188

Veevaba laktoos

Mikrokristalliline tselluloos (PH 101)

Naatrimumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (2910/15 mPa·s) (E464)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC-alumiiniumist blisterid karbis, mis sisaldavad 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PE/PVdC-alumiiniumist üksikannuselised perforeeritud blisterid karbis, mis sisaldavad 28 × 1 või 56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungari

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Talmanco 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tadalafilum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täiendavat teavet lugege infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Talmanco 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Talmanco 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tadalafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatis Limited

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Talmanco 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tadalafiil (*tadalafilum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Talmanco ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Talmanco võtmist
3. Kuidas Talmanco't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Talmanco't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Talmanco ja milleks seda kasutatakse

Talmanco sisaldab toimeainena tadalafiili.

Talmanco't kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitoriteks, mis aitavad kopses ümbritsevatel veresoontel lõõgastuda, parandades sellega vere juurdevoolu teie kopsudesse. Selle toime tulemusel paraneb teie füüsiline sooritusvõime.

2. Mida on vaja teada enne Talmanco võtmist

Talmanco't ei tohi võtta

- kui te olete tadalafiili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te kasutate mis tahes kujul nitraate, nt amüülnitritit, mida kasutatakse rinnus oleva valu raviks. Tadalafiil tugevdab nende ravimite toimeid. Kui te võtate mis tahes kujul nitraati või te ei tea täpselt, küsige seda oma arstilt.
- kui olete kunagi kaotanud nägemise - haigus, mida kirjeldatakse ka kui "silmainfarkti" (mittearteriitiline eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia - NAION).
- kui teil on viimase 3 kuu jooksul olnud südameinfarkt.
- kui teil on madal vererõhk.
- kui võtate riitsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, nt Talmanco, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui te võtate riitsiguaati või te ei ole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- mis tahes muud südameprobleemid peale pulmonaalse hüpertensiooni;
- probleemid vererõhuga;
- pärilik silmahaigus;

- vere punaliblede häire (sirprakuline aneemia);
- luuüdivähk (hulgimüeloom);
- vererakkude vähk (leukeemia);
- peenise mis tahes deformatsioon või soovimatu või püsiv ereksioon, mis kestab kauem kui 4 tundi;
- tõsised maksaprobleemid;
- tõsised neeruprobleemid.

Kui tunnete Talmanco võtmise ajal järsku nägemise halvenemist või kaotust või teie nägemine on moonutatud, hägustunud, lõpetage Talmanco manustamine ja võtke kohe oma arstiga ühendust.

Pärast talalafiili kasutamist on mõnel patsientidel teatatud järsku tekkinud kuulmise langusest või kadumisest. Kuigi ei ole teada, kas see toime on otseselt seotud talalafiiliga, kontakteeruge kuulmise languse või selle järsu kadumise korral koheselt oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada pulmonaalse hüpertensiooni raviks alla 2-aastastel lastel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Talmanco

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

ÄRGE võtke neid tablette, kui te juba võtate nitraate.

Talmanco võib mõjutada mõnede ravimite toimet või mõned teised ravimid võivad mõjutada Talmanco toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate:

- bosentaani (teine ravim pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks);
- nitraate (valude korral rinnus);
- alfablokaatoreid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või eesnäärme probleemide korral;
- riotsiguaati;
- rifampitsiini (bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- ketokonasooli tablette (seennakkuste raviks);
- ritonaviiri (HIV-nakkuse raviks);
- teisi ravimeid ereksioonihäirete raviks (PDE5 inhibiitorid).

Talmanco koos alkoholiga

Alkoholi tarbimine võib ajutiselt teie vererõhku langetada. Kui te olete võtnud või on plaanis võtta Talmanco't, vältige alkoholi liigtarbimist (üle 5 alkoholiühiku), sest see võib suurendada pearingluse tekkeriski püstitõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui see on meditsiiniliselt näidustatud ja te olete seda oma arstiga arutanud.

Ärge imetage nende tablettide võtmise ajal, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te olete rase või imetate last, pidage alati enne mis tahes ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Koerte ravimisel täheldati munandites sperma koguse vähenemist. Seda on täheldatud mõnel mehel. Need toimed tõenäoliselt ei põhjusta viljatust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Täheldatud on peeringlust. Enne autojuhtimist või masinate käsitsemist veenduge põhjalikult, kuidas te sellele ravimile reageerite.

Talmanco sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Talmanco't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Talmanco on saadaval 20 mg tabletina. Neelake tablett (tabletid) tervelt koos veega. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon täiskasvanutel

Tavaline annus on kaks 20 mg tabletti võetuna üks kord ööpäevas. Te peate mõlemad tabletid võtma ühel ajal üksteise järel. Kui teil on kerge või mõõdukas neeru- või maksatalitluse häire, soovib arst teil võtta ainult ühe 20 mg tableti ööpäevas.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga vähemalt 40 kg

Soovitav annus on kaks 20 mg tabletti üks kord ööpäevas. Mõlemad tabletid tuleb võtta ühel ajal, üksteise järel. Kui teil on kerge või mõõdukas maksa- või neerutalitluse häire, soovib arst teil võtta ainult ühe 20 mg tableti ööpäevas.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga alla 40 kg

Soovitav annus on üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui teil on kerge või mõõdukas maksa- või neerutalitluse häire, soovib arst teil võtta 10 mg üks kord ööpäevas.

Selle ravimi muu(d) ravimvorm(id) võib/võivad olla lastele sobivam(ad) – küsige oma arstilt või apteekrilt.

Kui te võtate Talmanco't rohkem, kui ette nähtud

Kui teie või keegi teine võtab rohkem tablette, kui ette nähtud, informeerige oma arsti või minge kohe lähimasse haiglasse, ning võtke ravim või selle pakend kaasa. Teil võivad esineda ükskõik millised kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4.

Kui te unustate Talmanco't võtta

Kui ajast, mil te oleksite pidanud ravimit võtma, on möödunud vähem kui 8 tundi, siis võtke oma ravimi annus niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Talmanco võtmise

Ärge lõpetage tablettide võtmist ilma arstipoolse nõuandeta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need on tavaliselt kerged või mõõdukad.

Kui teil tekivad ükskõik millised järgmised kõrvaltoimed, lõpetage kohe ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- allergilised reaktsioonid, sh nahalööve;
- valu rinnus – ärge kasutage nitraate, vaid pöörduge kohe arsti poole.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- priapism - pikenenud ja võimalik, et valulik erektsioon pärast selle ravimi võtmist. Kui teil tekib selline erektsioon, mis kestab püsivalt üle 4 tunni, peate kohe arstiga ühendust võtma.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

- äkiline nägemiskaotus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu;
- nahaõhetus, nina- ja ninakõrvalurgete kinnisus;
- iiveldus, seedehäired (sh kõhuvalu või ebamugavustunne);
- lihasevalu, seljavalu ja valu (sh ebamugavustunne) jäsemetes.

Sage (võib esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- hägune nägemine;
- madal vererõhk;
- ninaverejooks;
- oksendamine;
- suurenenud või ebatavaline emakaverejooks;
- näoturse;
- maohappe tagasivool;
- migreen;
- ebaregulaarne südamerütm;
- minestamine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- krampihood;
- mööduv mälukaotus;
- nõgestõbi;
- liigihigistamine;
- peenise veritsus;
- veri seemnevedelikus ja/või uriinis;
- kõrge vererõhk;
- kiire südamerütm;
- äkksurm südame seiskumise tõttu;
- helin kõrvades.

PDE5 inhibiitoreid kasutatakse meestel ka erektsioonihäirete raviks. Mõningatest kõrvaltoimetest on teatatud **harva** (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000st):

- osaline, ajutine või püsiv nägemise vähenemine või kaotus ühest või mõlemast silmast ja tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo või kurgu paistetust. Teatatud on ka äkilisest kuulmis langusest või kaotusest.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud erektsioonihäirete raviks talalafiili võtvatel meestel. Neid kõrvaltoimeid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilistes uuringutes ei täheldatud ning seetõttu on nende esinemissagedus **teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silmalaugude turse, silmavalu, punased silmad, südameinfarkt ja insult.

Tadalafiili kasutavatel meestel on registreeritud veel mõnesid harva esinevaid kõrvaltoimeid, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Nendeks on

- moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (esinemissagedus teadmata).

Enamikul, kuid mitte kõigil talalafiili võtnud meestel, kellel teatati kiirest südamerütmist, ebaregulaarsest südamerütmist, südameinfarktist, insuldist ja äkksurmast, oli olnud enne talalafiili võtmist probleeme südamega. Ei ole võimalik määrata, kas need juhud olid otseselt seotud talalafiiliga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Talmanco't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Talmanco sisaldab

- Toimeaine on talalafiil. Üks tablett sisaldab 20 mg talalafiili.
- Teised koostisosad tableti sisus on povidoon, naatriumlaurylsulfaat, poloksameer 188, veevaba laktoos (vt lõik 2 „Talmanco sisaldab laktoosi ja naatriumi“), mikrokristalliline tselluloos (PH 101), naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikatte sisaldab laktoosmonohüdraati (vt lõik 2 „Talmanco sisaldab laktoosi ja naatriumi“), hüpromelloosi (E464), titaandioksiidi (E171) ja triatsetiini.

Kuidas Talmanco välja näeb ja pakendi sisu

Valge ümmargune kaksikkumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „TA20“.

See ravim on saadaval blistrites, mis sisaldavad 28 või 56 tabletti, ja perforeeritud üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 28 × 1 või 56 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN
Iirimaa

Tootjad

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungari

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.