

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

Aikuiset

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.

Pediatriset potilaat

Vähintään 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 40 mg (kaksi x 20 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat (ikä 2 v – 17 v)

Ikä- ja painoluokkiin perustuvat, kerran vuorokaudessa otettavat suositusannokset pediatrisille potilaille on ilmoitettu jäljempänä.

Pediatrisen potilaan ikä ja/tai paino	Suosittelut vuorokausiannokset ja hoito-ohjelma
Ikä ≥ 2 v Paino ≥ 40 kg Paino < 40 kg	40 mg (kaksi 20 mg:n tablettia) kerran päivässä 20 mg (yksi 20 mg:n tabletti tai 10 ml oraalisuspensiota, 2 mg/ml tadalafiilia*) kerran päivässä

* Oraalisuspensio on saatavilla pediatrisille potilaille, joiden tarvitsema annos on enintään 20 mg jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoja farmakokinetiikasta tai tehosta < 2-vuotiailla potilailla. Sopivinta tadalafiiliannosta 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Siksi tadalafiilia ei suositella tälle ikäryhmälle.

Viivästynyt annos, väliin jäänyt annos tai oksentelu

Jos tadalafiiliannos viivästyy mutta otetaan vielä samana päivänä, seuraavat annokset otetaan tavanomaiseen aikaan. Potilas ei saa ottaa ylimääräistä annosta, jos annos jää väliin.

Potilas ei saa ottaa ylimääräistä annosta oksentamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset ja pediatriset potilaat (2–17 v, paino vähintään 40 kg)

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).

Pediatriset potilaat (2–17 v, paino alle 40 kg)

Jos potilas painaa < 40 kg ja hänellä on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden perusteella. Tadalafiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuiset ja pediatriset potilaat (2–17 v, paino vähintään 40 kg)

Koska lievää tai keskivaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh luokka A ja B) sairastavista potilaista on vain rajallisesti kliinistä kokemusta, voidaan harkita 20 mg:n aloitusannosta kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat (2–17 v, paino alle 40 kg)

Jos potilas painaa < 40 kg ja hänellä on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannosta 10 mg kerran vuorokaudessa voidaan harkita.

Tadalafiilia määräävän lääkärin on tarkoin ja yksilöllisesti harkittava kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleva hyöty-haittasuhde potilaan iästä riippumatta. 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 (ikä < 2 vuotta)

Tadalafiilin annosta ja tehoa < 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Talmanco otetaan suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

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 typpioksidi/cGMP (syklinen guanosinimonofosfaatti) -reittiin kohdistuvasta yhteisvaikutuksesta. Siksi tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (katso kohta 4.5).

Fosfodiesteriäsi 5:n (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 käytettävän 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.

Alfa₁-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, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR)- ja NAION-tapauksia. Useimmat sentraalinen seroosi korioretinopatia -tapaukset paranivat spontaanisti tadalafiilin käytön lopettamisen jälkeen. NAION-tapahtumaa koskevat 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 neuvoo äkillisen näköhäiriön, näöntarkkuuden heikkenemisen ja/tai näön vääristymän yhteydessä 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 neuvoo 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 pidempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoo 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 indusoivia 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 glukooši-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 lääkevalmisteiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi P450:n estäjät

Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)

Ketokonatsoli (200 mg/vrk) suurensi tadalafiilin (10 mg) kerta-annokseen liittyvän AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % verrattuna vastaaviin arvoihin pelkkää tadalafiilia annettaessa. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafiilin (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 tadalafiilin (20 mg) kerta-annokseen liittyvän altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi, mutta ei vaikuttanut C_{max} -arvoon. Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg 2:sti vuorokaudessa) suurensi tadalafiilin (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 tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeeminen altistus pieneni 42 % ja C_{max} -arvo 27 % annettaessa bosentaania toistuvasti yhtä aikaa tadalafiilin 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 talafafiilin AUC-arvoa 88 % ja C_{max} -arvoa 46 % verrattuna yksinään annetun talafafiilin (10 mg) AUC- ja C_{max} -arvoihin.

Talafafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa talafafiilin (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 talafafiiliannoksesta. Siksi talafafiilin anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3).

Verenpainelääkkeet (mm. kalsiumkanavan salpaajat)

Alfasalpaaja doksatsosiini (4 mg ja 8 mg/vrk) ja talafafiilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkitsevästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, mm. pyörtymistä. Siksi talafafiilin 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 talafafiilin (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 talafafiili 20 mg aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena doksatsosiini, ks. edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä.

Riosiguatti

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 tutkimassa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien talafafiili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

CYP1A2:n substraattit (mm. teofylliini)

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

CYP2C9:n substraattit (mm. R-varfariini)

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

Asetyyylisalisyylihappo

Talafafiili (10 mg ja 20 mg) ei lisännyt asetyyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

P-glykoproteiinin substraattit (mm. digoksiini)

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

Ehkäisytabletit

Vakaassa tilassa talafafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi altistumista (AUC-arvoa) etinyliestradiolille 26 % ja C_{max} -arvoa 70 %, kun ehkäisytabletin vaikutusta verrattiin plaseboon. Talafafiili ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että

vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafilin 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 tadalafilin estämästä sulfaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

Alkoholi

Tadalafilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuuksiin. Myöskään tadalafilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia, kun tadalafilia ja alkoholia annettiin samanaikaisesti. Tadalafilia (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. Tadalafilia (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella arviot näennäisestä puhdistumasta (CL/F) ja bosentaanin vaikutuksesta CL/F-arvoon pediatrisilla potilailla ovat samaa luokkaa kuin aikuisilla PAH-potilailla. Tadalafilia ei tarvitse muuttaa bosentaanin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten tadalafilin 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 tadalafilin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Saatavissa olevan farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafilia ei pidä käyttää rintamaitoon. Koska imevälle aiheutuu vaaraa ei voida sulkea pois, tadalafilia 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

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin ≥ 10 %:lla potilaista tadalafilia 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.

Esiintyvyyssuokitus: 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 ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	yliherkkyyss-reaktiot			angioedeema
<i>Hermosto</i>				
päänsärky ⁶	pyörtyminen, migreeni ⁵	kouristukset ⁴ , ohimenevä muistikatos ⁵		aivohalvaus ² (mukaan lukien aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	näön hämärtyminen			ei-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio (NAION), verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos, sentraalinen seroosi korioretinopatia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus		äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän</i>				
	sydämentykytys ^{2, 5}	äkillinen sydänperäinen kuolema ^{2, 5} , takykardia ^{2, 5}		epästabiili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, sydäninfarkti ²
<i>Verisuonisto</i>				
ihon punotus	hypotensio	hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
nasofaryngiitti (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja nuha)	nenäverenvuoto			

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi, dyspepsia (mukaan lukien vatsakipu / vatsavaiva ³)	oksentelu, gastroesofageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	ihottuma	nokkosrokko ⁵ , hyperhidroosi (hikoilu) ⁵		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
myalgia, selkäkipu, raajasärky (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	runsaat kuukautiset ⁴	priapismi ⁵ , verenpurkauma peniksessä, hematospermia		pitkittynyt erektio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	kasvojen turvotus, rintakipu ²			

- ¹ 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.
- ² Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.
- ³ Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.
- ⁴ MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa, joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.
- ⁵ Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafiilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarviointit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen tadalafiililla tehdyssä avaintutkimuksessa.
- ⁶ Päänsärky oli yleisimmän esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa ja se vähenee hoidon jatkuessa.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 51 pediatriasta PAH-potilasta (ikä 2,5–17 v) sai tadalafiilia kliinisissä tutkimuksissa (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Yhteensä 391 pediatriasta PAH-potilasta (vastasyntyneistä < 18-vuotiaisiin) sai tadalafiilia markkinoilletulon jälkeisessä havainnointitutkimuksessa (H6D-JE-TD01). Tadalafiilin annon jälkeen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla ja nuorilla samaa luokkaa kuin aikuisilla. Tutkimusasetelman, otoskoon, sukupuolen, ikähaarukan ja annosten erojen takia tutkimusten turvallisuuslödökset on eritelty jäljempänä.

Lumekontrolloitu kliininen tutkimus pediatriassa potilailla (H6D-MC-LVHV)

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 35 PAH-potilaalla (ikä 6,2–17,9 v; iän mediaani 14,2 v) yhteensä 17 potilaalle annettiin kerran vuorokaudessa tadalafiilia 20 mg (keskisuuren painoluokan kohortti, ≥ 25 kg – < 40 kg) tai 40 mg (suuren painoluokan kohortti, ≥ 40 kg) ja 18 potilaalle lumelääkettä 24 viikon ajan. Yleisimmät haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 2:lla tadalafiilia saaneella potilaalla, olivat päänsärky (29,4 %), ylähengitystieinfektio ja influenssa (kumpaakin 17,6 %:lla) sekä nivelkipu ja nenäverenvuoto (kumpaakin 11,8 %:lla). Kuolemantapauksia tai vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu. Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa hoitoa saaneista 35 pediatriasta potilaasta 32 aloitti 24 kuukauden pitkäkestoisen avoimen jatkovaiheen ja 26 oli seurannassa mukana loppuun asti. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu.

Kontrolloimaton farmakokinetiikkatutkimus pediatriassa potilailla (H6D-MC-LVIG)

Toistuvia suurenevia annoksia arvioineessa pediatriassa tutkimuksessa 19 potilaalle (iän mediaani 10,9 v [ikähaarukka 2,5–17 v]) annettiin kerran vuorokaudessa tadalafiilia 10 viikon avoimen hoitovaiheen ajan (vaihe 1) ja lisäksi enintään 24 kuukauden jatkovaiheen ajan (vaihe 2). Vakavia haittatapahtumia ilmoitettiin 8 potilaalla (42,1 %). Näitä olivat kohonnut keuhkovaltimopaine (21,0 %), virusinfektio (10,5 %) ja sydämen vajaatoiminta, mahatauti, kuume, tyypin 1 diabetes, kuume-kohtaus, pyöräily, epileptinen kohtaus ja munasarjakysta (kutakin 5,3 %:lla). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa haittatapahtumien vuoksi. Hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia ilmoitettiin 18 potilaalla (94,7 %). Yleisimpiä (≥ 5 potilaalle ilmaantuneita) olivat päänsärky, kuume, ylähengitysteiden virusinfektio ja oksentelu. Kuolemantapauksia ilmoitettiin kaksi.

Markkinoilletulon jälkeinen tutkimus pediatriassa potilailla (H6D-JE-TD01)

Turvallisuustietoja kerättiin markkinoilletulon jälkeisessä havainnointitutkimuksessa Japanissa 391 pediatriasta PAH-potilaalta (enintään 2 vuoden havainnointijakso). Potilaiden ikäkeskiarvo tutkimuksessa oli $5,7 \pm 5,3$ v (79 iältään < 1 v, 41 iältään $1 - < 2$ v, 122 iältään $2 - 6$ v, 110 iältään $7 - 14$ v ja 39 iältään $15 - 17$ v). Haittatapahtumia ilmoitettiin 123 potilaalla (31,5 %). Haittatapahtumia (≥ 5 potilaalla esiintyneitä) olivat kohonnut keuhkovaltimopaine (ilmaantuvuus 3,6 %), päänsärky (2,8 %), sydämen vajaatoiminta ja verihäiriöiden esiintyminen (kumpaakin 2,0 %:lla), nenäverenvuoto ja ylähengitystieinfektio (kumpaakin 1,8 %:lla), keuhkoputkitulehdus, ripuli ja poikkeava maksatoiminta (kutakin 1,5 %:lla) sekä maha-suolិតulehdus, proteiinihukkaa aiheuttava maha- ja suolisairaus ja ASAT-arvon suureneminen (kutakin 1,3 %:lla). Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 12,0 % (≥ 3 potilaalla), mukaan lukien kohonnut keuhkovaltimopaine (3,6 %), sydämen vajaatoiminta (1,5 %) ja keuhkokuume (0,8 %). Kuolemantapauksia ilmoitettiin 16 (4,1 %) joista yksikään ei liittynyt tadalafiiliin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Field Code Changed

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 PDE5:n estäjä. PDE5-entsyymi hajottaa syklistä guanosiniinimonofosfaattia (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 tadalafiili estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonten sileiden lihassolujen relaksaatio ja keuhkoverisuoniston vasodilaatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet talalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siirtimen paisuvalsen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihaksissa, verihutaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Talalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Talalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Talalafiilin 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. Talalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi talalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Koholla oleva keuhkovaltimopaine aikuisilla

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 (talalafiili 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 sydämvian 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 tehomuuttuja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävelymatkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan talalafiilin 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 talalafiiliannoksen 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 talalafiiliannosta käyttävillä ($n = 37$).

Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka 16 viikon kohdalla oli parantunut, oli samankaltainen talalafiilia 40 mg ja plaseboa käyttäneillä (23 % ja 21 %). Kliinisen tilan pahenemisen ilmaantuvuus talalafiilin 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 talalafiiliryhmässä 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/cm²) 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 altistus aika 365 vrk, vaihteluväli 2–415 vrk). Eloönjäämisosuus 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

Koholla oleva keuhkovaltimopaine pediatriassa potilailla

Yhteensä 35 pediatria PAH-potilasta (ikä 6 – < 18 v) saivat hoitoa kaksivaiheisessa lisähoitoa (potilaalla käytössä olevan endoteliinireseptorin salpaajan lisäksi käytettävää hoitoa) koskeneessa tutkimuksessa (H6D-MC-LVHV), jossa arvioitiin tadalafiilin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa. Kuuden kuukauden pituisessa kaksoissokkoihoitossa (vaihe 1) 17 potilasta sai tadalafiilia ja 18 potilasta sai lumelääkettä.

Potilaan tadalafiiliannos määritettiin seulontakäynnillä mitatun painon perusteella. Valtaosa potilaista (25 [71,4 %]) painoi $\geq$ 40 kg ja sai 40 mg:n annoksia, ja loput (10 [28,6 %]) painoivat $\geq$ 25 kg – < 40 kg ja saivat 20 mg:n annoksia. Tutkimukseen osallistui 16 miespuolista ja 19 naispuolista potilasta. Koko populaation iän mediaani oli 14,2 v (ikähaarukka 6,2–17,9 v). Tutkimukseen ei otettu < 6-vuotiaita potilaita. Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen PAH (74,3 %) ja PAH,

joka liittyi pitkittyneeseen tai uusiutuvaan kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen synnynnäisen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välisen suntin korjaamisen jälkeen (25,7 %). Valtaosalla potilaista (80 %) WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli II.

Vaiheessa 1 ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tadalafiilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna 6MWD-tuloksen parantamisessa lähtötilanteesta viikolle 24 potilailla, jotka olivat iältään $\geq 6 - < 18$ v ja jotka pystyivät kehitysvaiheensa puolesta suorittamaan 6MWD-testin. Ensisijaisessa analyysissä (toistomittausten sekamalli [MMRM]) 6MWD-tuloksen pienimmän neliösumman keskimuutos (keskivirhe) lähtötilanteesta viikolle 24 oli 60 metriä (keskivirhe: 20,4) tadalafiilia saaneilla ja 37 metriä (keskivirhe: 20,8) lumelääkettä saaneilla.

Pediatriassa PAH-potilailla (ikä $\geq 2 - < 18$ v) käytettiin myös altistus-vastemallia 6MWD-tuloksen ennustamiseen. Arviointi perustui pediatriseen altistukseen 20 tai 40 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen, ja siinä käytettiin populaatiofarmakokinetiikan mallia ja vakiintunutta aikuisten altistus-vastemallia (H6D-MC-LVGY). Malli osoitti, että H6D-MC-LVHV-tutkimuksessa mallilla ennustettu vaste ja todellinen havaittu 6MWD-tulos olivat samaa luokkaa pediatriassa potilailla (ikä $6 - < 18$ v).

Kummassakaan hoitoryhmässä ei todettu vahvistettua kliinistä pahanemista vaiheen 1 aikana. Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli parantunut lähtötilanteen ja viikon 24 välisenä aikana, oli tadalafiiliryhmässä 40 % ja lumeryhmässä 20 %. Tadalafiiliryhmässä havaittiin myös mahdollista tehoa koskeva positiivinen trendi lumeryhmään verrattuna. Tämä koski tutkimuksia kuten NT-proBNP (hoitojen välinen ero -127,4, 95 %:n lv -247,05 – -7,80), kaikukardiografian parametrit (TAPSE: hoitojen välinen ero 0,43, 95 %:n lv 0,14–0,71; vasemman kammion systolinen EI [eccentricity index]: hoitojen välinen ero -0,40, 95 %:n lv -0,87–0,07; vasemman kammion diastolinen EI: hoitojen välinen ero -0,17, 95 %:n lv -0,43–0,09; lumeryhmässä 2 potilaalla ilmoitettiin perikardiumeffuusiota, tadalafiiliryhmässä ei yhdelläkään) ja CGI-I-pistemäärä (parani tadalafiiliryhmässä 64,3 % ja lumeryhmässä 46,7 %).

Pitkäkestoisen jatkovaiheen tiedot

Yhteensä 32 potilasta lumekontrolloidusta tutkimuksesta (H6D-MC-LVHV) aloitti 2 vuoden avoimen jatkovaiheen (vaihe 2), jonka aikana kaikki potilaat saivat tadalafiilia painoluokkansa mukaisena annoksena. Vaiheessa 2 ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tadalafiilin pitkäaikaisturvallisuutta.

Yhteensä 26 potilasta oli mukana seurannan loppuun asti. Seurannan aikana ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja. Kliinistä pahanemista todettiin 5 potilaalla: yhdellä esiintyi ensimmäistä kertaa pyörtymistä, kahdella suurennettiin endoteliinireseptorin salpaajan annosta, yhdelle aloitettiin uusi samanaikainen PAH-lisähoito ja yksi sai sairaalahoitoa PAH:n etenemisen takia. Valtaosalla potilaista WHO:n mukainen toiminnallinen luokka pysyi ennallaan tai parani vaiheen 2 loppuun mennessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset < 6-vuotiailla lapsilla

Alle 6-vuotiaille lapsille farmakodynamiikan mittareita on saatavilla vähän eikä soveltuvia ja hyväksytyjä kliinisiä päätetapahtumia ole, minkä vuoksi teho on tässä populaatiossa ekstrapoloitu aikuisten tehokkaan annosalueen suhteen tehdyn altistuskaltaistuksen perusteella.

Tadalafiilin annostusta ja tehoa ei ole varmistettu alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Duchennen lihasdystrofia

Pediatriassa 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 kävelymatkan (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 talafiliin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatriassa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että talafiilitabletit ja oraalisuspensio ovat bioekvivalentteja AUC(0-∞)-arvon perusteella paastotilassa. Oraalisuspension huippupitoisuus (T_{max}) on noin 1 tunti myöhemmin kuin tablettien, mutta eroa ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Vaikka tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman, oraalisuspensio tulee ottaa tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriala tai 2 tuntia sen jälkeen.

Imeytyminen

Talafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuiupitoisuus (C_{max}) saavutetaan keskimäärin 4 tunnissa annoksen ottamisesta. Farmakokinetiikan tutkimukset ovat osoittaneet, että talafiilitabletit ja -oraalisuspensio ovat AUC(0-∞)-arvon perusteella bioekvivalentteja. Suun kautta otetun talafiilin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruon nauttiminen ei vaikuta talafiilitablettien imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen talafiilin osuuteen, joten talafiilitabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Ruoan vaikutusta talafiili-oraalisuspension imeytymisnopeuteen ja imeytyneen talafiilin osuuteen ei ole tutkittu. Siksi talafiili-oraalisuspensio tulee ottaa tyhjään mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriala tai 2 tuntia sen jälkeen. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta 10 mg:n kerta-annos) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisissä tutkimuksissa lapsille on annettu talafiilia ruokailusta riippumatta eikä turvallisuusriskejä ole havaittu.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo vakaassa tilassa on noin 77 l, mikä osoittaa, että talafiili jakautuu kudoksiin. Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman talafiilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

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

Biotransformaatio

Talafiili 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 talafiilin. Havaittujen metaboliittipitoisuuksien ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä henkilöissä altistuminen talafiilille (pitoisuuspinta-alana eli AUC-arvona) kasvoi suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos kasvaa välillä 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 vapaaehtoiisiin. $C_{\max}$ -arvo ei poikennut kliinisesti merkittävästi terveiden vapaaehtoisten arvosta. Tulos viittaa siihen, että tadalafiilin puhdistuma on hitaampaa PAH-potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Erityispopulasryhmät

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 merkittävä 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) hemodialyysia 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.

Pediatriset potilaat

36 pediatrisesta PAH-potilaasta (ikä 2 – < 18 v) saatujen tietojen perusteella paino ei vaikuta talafaiilin puhdistumaan. AUC-arvot ovat kaikissa pediatrisissa painoluokissa samaa luokkaa kuin samaa annosta käytävillä aikuispotilailla. Painon todettiin olevan lapsilla huippuallistusta ennustava tekijä; painon vaikutuksen takia annos on 20 mg vuorokaudessa $\geq$ 2-vuotiaille pediatrisille potilaille, jotka painavat < 40 kg. C_{max} -arvon odotetaan olevan samaa luokkaa kuin pediatrisilla potilailla, jotka painavat $\geq$ 40 kg ja joiden annos on 40 mg vuorokaudessa. Tabletin T_{max} -arvon arvioitiin olevan noin 4 tuntia, eikä paino vaikuttanut arvoon. Talafaiilin puoliintumisajan vaihteluväliksi arvioitiin 13,6–24,2 tuntia, kun painon vaihteluväli on 10–80 kg. Puoliintumisajassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.

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 talafaiilia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiootoksisuudesta 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 talafaiilia 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

Viatis 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>.

Field Code Changed

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan 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 lääkevalmisteen 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

Viatri 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-VIIIVAKOODI

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

Viatis 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 ja vähintään 2 vuoden ikäisillä lapsilla.

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

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. amyylinitriittiä, 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
- punasolupoiikkeavuuksia (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 tai näkösi on vääristynyt tai hämärtynyt Talmanco-hoidon aikana, lopeta Talmanco-valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi.

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

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei suositella kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon alle 2 vuoden ikäisille lapsille, sillä valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Talmanco

Kerro lääkärille 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 lääkärillesi 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 tähän lääkevalmisteeseen, 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. Niele tabletti (tabletit) kokonaisena veden kanssa. Voit ottaa tabletin (tabletit) ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Kohonnut keuhkovaltimopaine aikuisilla

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.

Kohonnut keuhkovaltimopaine vähintään 2-vuotiailla lapsilla, jotka painavat vähintään 40 kg

Suosittelun annos on kaksi 20 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa. Ota molemmat tabletit samalla kertaa, peräkkäin. Jos sinulla on lievä tai keskivaikea maksa- tai munuaisvika, saattaa lääkäri ohjeistaa sinua ottamaan vain yhden 20 mg:n tabletin vuorokaudessa.

Kohonnut keuhkovaltimopaine vähintään 2-vuotiailla lapsilla, jotka painavat alle 40 kg

Suosittelun annos on yksi 20 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos sinulla on lievä tai keskivaikea maksa- tai munuaisvika, saattaa lääkäri ohjeistaa sinua ottamaan 10 mg kerran vuorokaudessa.

Muut lääkemuodot voivat soveltua lapsille paremmin. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

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.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- vääristynyt, hämartyntynyt tai sumentunut keskuskäkö tai äkillinen näön heikkeneminen.

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
- 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
- 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.

Tadalafiilia käyttävillä miehillä on lisäksi ilmoitettu joitakin harvinaisia haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Näitä ovat esim.:

- vääristynyt, hämärtynyt tai sumentunut keskusnäkö tai äkillinen näön heikkeneminen (esiintymistiheys tuntematon).

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 lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

Field Code Changed

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 tablettiä ja kerta-annoksina repäisylinjoilla varustetuissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 28 x 1 tai 56 x 1 tablettiä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Viatri 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

Viatri
Tél/Tel: +32(0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +4528 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Substipharma
Tel: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

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>.

Field Code Changed