

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Talmanco 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tadalafil.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 237,9 mg laktoze (234,5 mg bezvodne i 3,4 mg u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom (promjera približno 10,7 mm) s utisnutom oznakom „M” na jednoj strani tablete i „TA20” na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a, u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti (vidjeti dio 5.1).

Dokazana je djelotvornost u idiopatskoj plućnoj arterijskoj hipertenziji (IPAH) kao i u plućnoj arterijskoj hipertenziji povezanoj s kolagenozom krvnih žila.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 40 mg (dvije filmom obložene tablete od 20 mg) jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina)

Preporučene doze za primjenu jedanput na dan utemeljene na kategorijama dobi i tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika prikazane su u nastavku.

Dob i/ili tjelesna težina pedijatrijskog bolesnika	Preporučena dnevna doza i režim doziranja
Dob $\geq$ 2 godine	
Tjelesna težina $\geq$ 40 kg	40 mg (dvije tablete od 20 mg) jedanput dnevno
Tjelesna težina $<$ 40 kg	20 mg (jedna tableta od 20 mg ili 10 ml oralne suspenzije od 2 mg/ml tadalafil*) jedanput dnevno

*Oralna suspenzija dostupna je za primjenu u pedijatrijskih bolesnika kojima je potrebna doza od 20 mg, a koji ne mogu progutati tablete.

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici ili djelotvornosti u bolesnika u dobi od $<$ 2 godine iz kliničkih ispitivanja. Nije ustanovljena najprikladnija doza tadalafil za primjenu u djece u dobi od 6 mjeseci do $<$ 2 godine. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena tadalafil u ovoj dobnoj skupini.

Odgodena doza, propuštena doza ili povraćanje

Ako dođe do odgode u primjeni tadalafil, ali se to primijeti istoga dana, treba uzeti tu dozu i nastaviti s primjenom sljedećih doza prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti primijeniti dozu, ne smije uzeti dodatnu dozu.

U slučaju povraćanja bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza od 20 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan, ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena tadalafil se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza od 10 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 20 mg jedanput na dan, ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena tadalafil se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B), može se razmotriti početna doza od 20 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može se razmotriti početna doza od 10 mg jedanput na dan.

Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika, bilo koje dobi. Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafil ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od < 2 godine)

Doziranje i djelotvornost tadalafila u djece u dobi od < 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Talmanco je namijenjen za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom, uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutni infarkt miokarda u prethodnih 90 dana.

Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg).

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Smatra se da je to posljedica kombiniranog djelovanja nitrata i tadalafila na signalni put dušikova oksida/cGMP-a. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

U klinička ispitivanja PAH-a nisu bile uključene sljedeće skupine bolesnika s bolestima srca i krvnih žila:

- bolesnici s klinički značajnom bolešću aortnog i mitralnog zaliska
- bolesnici s konstrikcijom perikarda
- bolesnici s restriktivnom ili kongestivnom kardiomiopatijom
- bolesnici sa značajnom disfunkcijom lijeve klijetke
- bolesnici sa životno ugrožavajućim aritmijama
- bolesnici sa simptomatskom bolešću koronarnih arterija
- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom.

Budući da ne postoje klinički podaci o sigurnosti tadalafila u tih bolesnika, primjena tadalafila se ne preporučuje.

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status bolesnika s okluzivnom bolešću plućnih vena (OBPV). S obzirom da ne postoje klinički podaci o primjeni tadalafila u bolesnika s okluzivnom bolešću vena, ne preporučuje se primjena tadalafila u takvih bolesnika. Pojave li se kod primjene tadalafila znakovi plućnog edema, treba uzeti u obzir mogućnost pridruženog OBPV-a.

Tadalafil ima sistemske vazodilatacijske učinke koji mogu rezultirati prolaznim sniženjem krvnog tlaka. Liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li ti vazodilatacijski učinci nepovoljno djelovati na

bolesnike s određenim komorbiditetima, kao što su teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke, dehidracija, autonomna hipotenzija ili hipotenzija u mirovanju.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa₁-receptora istodobna primjena tadalafila može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), te slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila. Što se tiče nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštrine vida i/ili distorzije vida prestanu uzimati lijek tadalafil i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, uključujući retinitis pigmentosa, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te se primjena ovog lijeka u tih bolesnika ne preporučuje.

Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija, prethodan gubitak sluha u anamnezi i s njime povezani poremećaji vezivnog tkiva), bolesnicima treba savjetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje.

Prijapizam i anatomska deformacija penisa

U muškaraca liječenih inhibitorima PDE5 prijavljeni su slučajevi prijavizma. Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od četiri sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomske deformacijama penisa (poput angulacije, kavernoze fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijavizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

Primjena s induktorima ili inhibitorima izoenzima CYP3A4

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika na kroničnoj terapiji snažnim induktorima izoenzima CYP3A4, poput rifampicina (vidjeti dio 4.5).

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne inhibitore CYP3A4, poput ketokonazola ili ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Lijekovi za liječenje erekcijske disfunkcije

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost istovremene primjene tadalafila s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erekcijsku disfunkciju. Bolesnicima treba napomenuti da ne uzimaju tadalafil s tim lijekovima.

Prostaciklin i njegovi analozi

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene tadalafila i prostaciklina ili njegovih analoga nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Bosentan

Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Tablete Talmanco sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tadalafil

Inhibitori citokroma P450

Azolni antimikotici (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (u dozi od 200 mg na dan) je povećao izloženost tadalofilu (AUC) nakon jedne doze od 10 mg dvostruko, a C_{max} za 15 %, u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg na dan) je povećao izloženost (AUC) tadalofilu nakon jedne doze od 20 mg četverostruko, a C_{max} za 22 %.

Inhibitori proteaze (npr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvaput na dan), inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, je dvostruko povećao izloženost tadalofilu (AUC) nakon primjene jedne doze (20 mg), bez promjena C_{max} .

Ritonavir (500 mg ili 600 mg dvaput na dan) je povećao izloženost tadalofilu (AUC) nakon primjene jedne doze za 32 %, a smanjio C_{max} za 30 %.

Induktori citokroma P450

Antagonisti receptora endotelina-1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvaput na dan), supstrat CYP2C9 i CYP3A4 i umjeren induktor CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19, je nakon istodobne primjene višestrukih doza smanjio sistemsku izloženost tadalofilu (40 mg jedanput na dan) za 42 %, a C_{max} za 27 %. Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tadalafil nije utjecao na izloženost (AUC i C_{max}) bosentanu ili njegovim metabolitima.

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost kombinacija tadalafila i drugih antagonista receptora endotelina-1.

Antibiotici (npr. rifampicin)

Induktor izoenzima CYP3A4 rifampicin (600 mg na dan) smanjio je AUC tadalafila za 88 %, a C_{max} za 46 % u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila (10 mg).

Učinci tadalafila na druge lijekove

Nitrati

U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da tadalafil (5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Ova je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3).

Antihipertenzivi (uključujući i blokatore kalcijevih kanala)

Istodobna primjena doksazosina (4 i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Ovaj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ovi učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima ispitivao se potencijal tadalafila (10 i 20 mg) da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenzivnih lijekova, bilo u monoterapiji ili u sklopu kombinirane terapije. U bolesnika koji su uzimali više antihipertenziva, a hipertenzija im nije bila dobro kontrolirana, opaženo je veće sniženje krvnog tlaka nego u bolesnika s dobro kontroliranim krvnim tlakom, u kojih je sniženje bilo minimalno i podjednako onom u zdravih ispitanika. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima, tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka, koje je (s izuzetkom doksazosina - vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajan.

Riocigvat

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Supstrati izoenzima CYP1A2 (npr. teofilin)

Nije bilo farmakokinetičkih interakcija kada se tadalafil 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo (3,5 otkucaja u minuti) ubrzanje srčanog ritma.

Supstrati izoenzima CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan učinak na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena.

Acetilsalicilatna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

Supstrati P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku digoksina.

Oralni kontraceptivi

U stanju dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jedanput na dan) je povećao izloženost etinilestradiolu (AUC) za 26 %, a C_{max} za 70 % u odnosu na primjenu oralnog kontraceptiva s placebom. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj tadalafila na levonorgestrel, što upućuje na to da je učinak na etinilestradiol posljedica tadalafilom uzrokovane inhibicije sulfatacije u crijevima. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Terbutalin

Sličan porast AUC-a i C_{max} zabilježen za etinilestradiol može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, vjerojatno zbog inhibicije sulfatacije u crijevima tadalafilom. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Alkohol

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utječe na koncentraciju alkohola. Nadalje, nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Tadalafil (20 mg) nije povećao srednju vrijednost sniženja krvnog tlaka izazvanog alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40%-tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su ispitanika zabilježene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjen prividni klirens (CL/F) i učinak bosentana na CL/F u pedijatrijskih bolesnika slični su onima opaženima u odraslih bolesnika s PAH-om. Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu tadalafila kod primjene bosentana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu tadalafila u trudnoći.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz istraživanja na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tadalafil se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U pasa su primijećeni učinci koji bi mogli ukazivati na poremećaj plodnosti. Dva kasnija klinička ispitivanja pokazuju da pojava tog učinka nije vjerojatna u ljudi, iako je u nekih muškaraca primijećena smanjena koncentracija sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tadalafil zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako je u kliničkim ispitivanjima učestalost prijavljivanja omaglice bila podjednaka u skupinama koje su primale placebo odnosno tadalafil, bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na tadalafil prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u ≥ 10 % bolesnika u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg, bile su glavobolja, mučnina, bol u leđima, dispepsija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine, mialgija, nazofaringitis i bol u udovima. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta. Podaci o nuspojavama u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni.

U pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju tadalafilu u liječenju PAH-a ukupno su 323 bolesnika liječena tadalafilom u dozama od 2,5 mg do 40 mg jedanput na dan, dok su 82 bolesnika primala placebo. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna je učestalost prekida liječenja zbog nuspojava bila niska (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tri stotine i pedeset sedam (357) bolesnika koji su završili pivotalno ispitivanje uključeno je u dugoročni produžetak ispitivanja. Ispitivane su doze od 20 mg i 40 mg jedanput na dan.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave prijavljene tijekom placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s PAH-om liječenih tadalafilom. U tablicu su uključene i neke nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet tadalafilu za liječenje muške erektilne disfunkcije. Tim je događajima ili dodijeljena kategorija učestalosti „nepoznato”, jer se učestalost u bolesnika s PAH-om ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ili im je dodijeljena kategorija učestalosti na temelju podataka iz pivotalnog, placebo kontroliranog ispitivanja tadalafilu.

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ¹
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
	reakcije preosjetljivosti ⁵			angioedem
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
glavobolja ⁶	sinkopa, migrena ⁵	napadaji ⁵ , prolazna amnezija ⁵		moždani udar ² (uključujući epizode krvarenja)
<i>Poremećaji oka</i>				
	zamagljen vid			nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija, okluzija krvnih žila mrežnice, poremećaj vidnog polja, centralna serozna korioretinopatija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
		tinitus		iznenadan gubitak sluha
<i>Srčani poremećaji</i>				
	palpitacije ^{2, 5}	iznenadna srčana smrt ^{2, 5} , tahikardija ^{2, 5}		nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, infarkt miokarda ²
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine	hipotenzija	hipertenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>				
nazofaringitis (uključujući kongestiju nosa, kongestiju sinusa i rinitis)	epistaksa			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina, dispepsija (uključujući i bol/nelagodu u abdomenu ³)	povraćanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	osip	urtikarija ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		Stevens-Johnsonov sindrom, eksfolijativni dermatitis

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ¹
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
mialgija, bol u leđima, bolovi u udovima (uključujući nelagodu u udovima)				
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
		hematurija		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
	pojačano krvarenje iz maternice ⁴	prijapizam ⁵ , krvarenje iz penisa, hematospermija		dugotrajna erekcija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	edem lica, bol u prsnom košu ²			

¹ Događaji koji nisu prijavljeni u ispitivanjima u svrhu registracije lijeka i učestalost im se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Nuspojave su uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila u liječenju erektilne disfunkcije.

² U većine bolesnika u kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika.

³ Obuhvaća MedDRA termine: nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagoda u želucu.

⁴ Klinički izraz koji nije iz MedDRA terminologije, a obuhvaća izvješća o neuobičajenom/prekomjernom menstrualnom krvarenju kao što su menoragija, metroragija, menometroragija ili vaginalno krvarenje.

⁵ Ove su nuspojave uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila u liječenju erektilne disfunkcije, a dodatno se procjena učestalosti temelji na samo jednom ili dva bolesnika koji su dobili tu nuspojavu u pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju tadalafila.

⁶ Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja. Glavobolja se može pojaviti na početku liječenja, a vremenom se smanjuje čak i ako se liječenje nastavi.

Pedijatrijska populacija

Ukupno je 51 pedijatrijski bolesnik s PAH-om u dobi od 2,5 do 17 godina liječen tadalafilom u kliničkim ispitivanjima (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Ukupno je 391 pedijatrijski bolesnik s PAH-om, od novorođenačke dobi do dobi od < 18 godina, liječen tadalafilom u opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01). Učestalost, vrsta i težina nuspojava nakon primjene tadalafila u djece i adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih. Zbog razlika u dizajnu ispitivanja, veličini uzoraka, spolu, dobnom rasponu i dozama, rezultati za sigurnost iz tih ispitivanja u nastavku se navode zasebno.

Placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVHV)

U jednom randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 35 bolesnika s PAH-om u dobi od 6,2 do 17,9 godina (medijan dobi od 14,2 godine) ukupno je 17 bolesnika bilo liječeno tadalafilom u dozi od 20 mg (kohorta bolesnika srednje tjelesne težine, ≥ 25 kg do < 40 kg) ili 40 mg (kohorta bolesnika veće tjelesne težine, ≥ 40 kg) jedanput na dan, dok je 18 bolesnika primalo placebo tijekom 24 tjedna. Najčešće nuspojave, koje su se javile u ≥ 2 bolesnika liječena tadalafilom, bile su glavobolja (29,4%), infekcija gornjih dišnih putova (17,6%), gripa (17,6%), artralgiya (11,8%) i epistaksa (11,8%). Nisu prijavljeni smrtni ishodi ni ozbiljne nuspojave. Od 35 pedijatrijskih bolesnika liječenih u kratkoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju, 32 bolesnika bila su uključena u 24-mjesečni, dugoročni, otvoreni produžetak ispitivanja, a 26 bolesnika dovršilo je razdoblje praćenja. Nisu opaženi novi sigurnosni signali.

Nekontrolirano ispitivanje farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVIG)

U jednom pedijatrijskom ispitivanju s više doza i s povećanjem doze, 19 bolesnika s medijanom dobi od 10,9 godina (raspon: 2,5 – 17 godina) primalo je tadalafil jedanput na dan tijekom razdoblja otvorenog liječenja od 10 tjedana (1. razdoblje) i do dodatna 24 mjeseca u produžetku ispitivanja (2. razdoblje). Ozbiljne su nuspojave prijavljene u 8 bolesnika (42,1%), a uključivale su plućnu hipertenziju (21,0%), virusnu infekciju (10,5%) te zatajivanje srca, gastritis, pireksiju, šećernu bolest tipa 1, febrilnu konvulziju, presinkopu, napadaj i cistu na jajniku (5,3% za svaku od tih nuspojava). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja

prijavljene su u 18 bolesnika (94,7%), a najčešće (koje su se javile u ≥ 5 bolesnika) bile su glavobolja, pireksija, virusna infekcija gornjih dišnih putova i povraćanje. Prijavljena su dva smrtna ishoda.

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01)

Podaci o sigurnosti prikupljeni su tijekom opservacijskog ispitivanja provedenog nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu, koje je obuhvatilo 391 pedijatrijskog bolesnika s PAH-om (opservacijsko razdoblje od najviše 2 godine). Srednja vrijednost dobi bolesnika u ispitivanju iznosila je $5,7 \pm 5,3$ godine, uključujući 79 bolesnika u dobi od < 1 godine, 41 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 122 bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, 110 bolesnika u dobi od 7 do 14 godina i 39 bolesnika u dobi od 15 do 17 godina. Nuspojave su prijavljene u 123 bolesnika (31,5%). Incidencije nuspojava (≥ 5 bolesnika) bile su sljedeće: plućna hipertenzija (3,6%), glavobolja (2,8%), zatajivanje srca (2,0%), smanjen broj trombocita (2,0%), epistaksa (1,8%), infekcija gornjih dišnih putova (1,8%), bronhitis (1,5%), proljev (1,5%), poremećaj jetrene funkcije (1,5%), gastroenteritis (1,3%), gastroenteropatija praćena gubitkom proteina (1,3%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (1,3%). Incidencija ozbiljnih nuspojava iznosila je 12,0% (≥ 3 bolesnika), uključujući plućnu hipertenziju (3,6%), zatajivanje srca (1,5%) i pneumoniju (0,8%). Prijavljeno je 16 smrtnih slučajeva (4,1%), a nijedan nije bio povezan s tadalafilom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima s erektilnom disfunkcijom višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja, treba po potrebi primijeniti standardne suportivne mjere. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE08.

Mehanizam djelovanja

Tadalafil je snažan i selektivan inhibitor PDE5, enzima odgovornog za razgradnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Plućna arterijska hipertenzija povezana je s poremećajem otpuštanja dušikova oksida iz krvožilnog endotela i posljedičnim sniženjem koncentracija cGMP-a u glatkom mišićju plućnih krvnih žila. PDE5 je prevladavajuća fosfodiesteraza u plućnom krvožilju. Inhibicija PDE5 tadalafilom povećava koncentracije cGMP-a, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila u plućima i vazodilatacije plućnog krvožilja.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju šupljikavog tijela, glatkom mišićju krvnih žila i unutarnjih organa, mišićima kostura, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje $> 10\,000$ puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje

> 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je stoga što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE7 do PDE10.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plućna arterijska hipertenzija u odraslih

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 405 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Dopusštena osnovna terapija obuhvaćala je bosentan (stabilna doza održavanja do 125 mg dvaput na dan) te kroničnu primjenu antikoagulansa, digoksina, diuretika i kisika. Više od polovice (53,3 %) bolesnika u ispitivanju istodobno je primalo bosentan.

Bolesnici su randomizirani u jednu od pet terapijskih skupina (tadalafil u dozi od 2,5 mg, 10 mg, 20 mg ili 40 mg, odnosno placebo). Bolesnici su imali najmanje 12 godina i dijagnozu PAH-a koji je mogao biti idiopatski, povezan s kolagenskom bolešću, povezan s uporabom anoreksika, povezan s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), povezan s defektom atrijskog septuma ili povezan s kirurškim popravkom, koji je postojao najmanje godinu dana, prirođenog sustavno-plućnog spoja (npr. defekta ventrikulskog septuma, otvorenog arterijskog kanala). Prosječna dob svih bolesnika bila je 54 godine (raspon od 14 do 90 godina), a većina je bolesnika bila bijele rase (80,5 %) i ženskog spola (78,3 %). Etiologija plućne arterijske hipertenzije (PAH) pretežno je bila idiopatska (61,0 %) ili povezana s kolagenozom krvnih žila (23,5 %). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja III (65,2 %) ili II (32,1 %) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Srednja vrijednost udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) na početku ispitivanja bila je 343,6 metara.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (6MWD) u 16. tjednu. Samo je uz primjenu tadalafila u dozi od 40 mg postignuta protokolom definirana razina značajnosti, pri čemu je medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio 26 metara ($p = 0,0004$; 95 % CI: 9,5; 44,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 33 metra, 95 % CI: 15,2; 50,3). Povećanje prijeđene udaljenosti bilo je primjetno nakon 8 tjedana liječenja. Značajno poboljšanje ($p < 0,01$) 6MWD-a dokazano je u 12. tjednu, kada su bolesnici zamoljeni da odgode uzimanje ispitivanog lijeka kako bi test odražavao najniže koncentracije djelatne tvari. Rezultati su uglavnom bili dosljedni u podskupinama prema dobi, spolu, etiologiji PAH-a te funkcionalnom stupnju prema SZO-u i 6MWD-u na početku ispitivanja. Medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio je 17 metara ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1; 43,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 23 metra, 95 % CI: -2,4; 47,8) u onih bolesnika koji su primali tadalafil u dozi od 40 mg kao dodatak istodobno primijenjenom bosentanu ($n = 39$), a 39 metara ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0; 66,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 44 metara, 95% CI: 19,7; 69,0) u onih bolesnika koji su primali samo tadalafil u dozi od 40 mg ($n = 37$).

Udio bolesnika kojima se do 16. tjedna poboljšao funkcionalni stupanj prema SZO-u bio je podjednak u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg i skupini koja je primala placebo (23 % u odnosu na 21 %). Incidencija kliničkog pogoršanja do 16. tjedna bila je manja u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 40 mg (5 %; 4 od 79 bolesnika) nego u bolesnika koji su primali placebo (16 %; 13 od 82 bolesnika). Promjene rezultata na ljestvici zaduhe po Borgu bile su i kod primjene placeba i kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg male te nisu bile značajne.

Osim toga, u odnosu na placebo su kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg uočena poboljšanja u sljedećim domenama upitnika SF-36: fizičkom funkcioniranju, ograničenju zbog fizičkih tegoba, tjelesnim bolovima, općem zdravlju, vitalnosti i socijalnom funkcioniranju. Nisu zabilježena poboljšanja u domenama upitnika SF-36: ograničenje zbog emocionalnih tegoba i psihičko zdravlje. Poboljšanja kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg u odnosu na placebo uočena su i u američkim i britanskim rezultatima upitnika EuroQol (EQ-5D), koji obuhvaća komponente mobilnosti, brige o sebi, uobičajenih aktivnosti, boli/nelagode, tjeskobe/depresije, te na vizualno analognoj skali (VAS).

Kardiopulmonalna hemodinamika ispitana je u 93 bolesnika. Tadalafil u dozi od 40 mg je povećao minutni volumen srca (0,6 l/min) te snizio plućni arterijski tlak (-4,3 mmHg) i plućni krvožilni otpor (-209 dyn.s/cm⁵) u odnosu na početne vrijednosti ($p < 0,05$). Međutim, post hoc analize pokazale su da se promjene od početnih vrijednosti parametara kardiopulmonalne hemodinamike u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 40 mg nisu značajno razlikovale u odnosu na placebo.

Dugotrajno liječenje

357 bolesnika iz placebom kontroliranog ispitivanja uključeno je u dugoročno produljenje ispitivanja. Od tih je bolesnika njih 311 liječeno tadalafilom najmanje 6 mjeseci, a 293 godinu dana (medijan izloženosti 365 dana; raspon od 2 do 415 dana). Za bolesnike za koje postoje podaci, preživljenje nakon godinu dana iznosi 96,4 %. Osim toga, u bolesnika liječenih tadalafilom godinu dana 6-minutna hodna pruga i funkcionalni status prema SZO-u bili su stabilni.

Tadalafil primijenjen u dozi od 20 mg u zdravih ispitanika nije u odnosu na placebo doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene brzine otkucaja srca.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka ($< 0,1$ %).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevnog primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi ono bilo klinički značajno. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

Pedijatrijska populacija

Plućna arterijska hipertenzija u djece

Ukupno je 35 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina bilo liječeno u 2-dijelnom ispitivanju (H6D-MC-LVHV) provedenom radi ocjene djelotvornosti, sigurnosti i farmakokinetike tadalafila kao dodatne terapije (uz bolesnikovu trenutnu terapiju antagonistom endotelinskih receptora). U 6-mjesečnom dvostruko slijepom razdoblju (1. razdoblje) 17 bolesnika primalo je tadalafil, a 18 bolesnika placebo.

Doza tadalafila određena je na temelju bolesnikove tjelesne težine tijekom posjeta radi probira. Većina bolesnika (25 [71,4%]) imala je ≥ 40 kg i primala je dozu od 40 mg, dok su preostali bolesnici (10 [28,6%]) imali ≥ 25 kg i < 40 kg te su primali dozu od 20 mg. U ispitivanju je sudjelovalo 16 dječaka i 19 djevojčica; medijan dobi cjelokupne populacije iznosio je 14,2 godine (raspon: 6,2 – 17,9 godina). U ispitivanje nije bio uključen nijedan bolesnik u dobi od < 6 godina. Etiologija plućne arterijske hipertenzije pretežno je bila idiopatska (74,3%) ili povezana s perzistentnom ili rekurentnom plućnom hipertenzijom nakon korekcije prirođenog sistemsko-plućnog spoja (25,7%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (80%) prema klasifikaciji SZO-a.

Primarni cilj 1. razdoblja bio je ocijeniti djelotvornost tadalafila u usporedbi s placebom s obzirom na poboljšanje 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna, što se ocjenjivalo u bolesnika u dobi od ≥ 6 do < 18 godina koji su bili razvojno sposobni izvesti 6-minutni test hodanja. Kod primarne analize (model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima [engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM]), srednja vrijednost promjene 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je 60 (standardna pogreška: 20,4) metara uz tadalafil odnosno 37 (standardna pogreška: 20,8) metara uz placebo.

Nadalje, u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od ≥ 2 do < 18 godina se za predviđanje 6MWD-a koristio model odgovora na izloženost utemeljen na izloženosti pedijatrijskih bolesnika nakon primjene doza od 20 ili 40 mg jedanput na dan procijenjenoj na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela i modela odgovora na izloženost utvrđenog u odraslih osoba (H6D-MC-LVGY). Taj je model pokazao sličnost odgovora između 6MWD-a predviđenog modelom i onog koji je stvarno opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina iz ispitivanja H6D-MC-LVHV.

Tijekom 1. razdoblja ni u jednoj liječenoj skupini nije bilo potvrđenih slučajeva kliničkog pogoršanja. Udio bolesnika s poboljšanjem funkcionalnog stupnja prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosio je 40% u skupini liječenoj tadalafilom u odnosu na 20% u skupini koja je primala placebo. Osim toga, opažen je i pozitivan trend potencijalne djelotvornosti tadalafila u odnosu na placebo za mjerila kao što su N-terminalni fragment prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-ProBNP) (razlika između liječenja: -127,4; 95% CI: -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidnog prstena [engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE]: razlika između liječenja: 0,43; 95% CI: 0,14 do 0,71; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u sistoli: razlika između liječenja: -0,40; 95% CI: -0,87 do 0,07; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u dijastoli: razlika između liječenja: -0,17; 95% CI: -0,43 do 0,09; 2 bolesnika s prijavljenim perikardnim izljevom u skupini koja je primala placebo i nijedan prijavljen slučaj u skupini liječenoj tadalafilom) i rezultat za opće poboljšanje prema mišljenju kliničara (engl. *Clinician Global Impression - Improvement*, CGI-I) (poboljšanje za 64,3% uz tadalafil odnosno 46,7% uz placebo).

Podaci iz dugoročnog produžetka ispitivanja

Ukupno su 32 bolesnika iz placebom kontroliranog ispitivanja (H6D-MC-LVHV) bila uključena u otvoreno 2-godišnje razdoblje produžetka ispitivanja (2. razdoblje), u kojem su svi bolesnici primali tadalafil u odgovarajućoj dozi za pripadajuću kohortu prema tjelesnoj težini. Primarni je cilj 2. razdoblja bio ocijeniti dugoročnu sigurnost tadalafila.

Sveukupno je 26 bolesnika dovršilo praćenje, a u tom razdoblju nisu opaženi novi sigurnosni signali. Do kliničkog pogoršanja došlo je u 5 bolesnika; u 1 je bolesnika nastupila sinkopa, u 2 je bolesnika povećana doza antagonista endotelinskih receptora, u 1 je bolesnika uvedena nova istodobna terapija specifična za PAH, a 1 je bolesnik bio hospitaliziran zbog progresije PAH-a. Na kraju 2. razdoblja funkcionalni se stupanj prema SZO-u u većine bolesnika održao ili poboljšao.

Farmakodinamički učinci u djece u dobi od ≤ 6 godina

Zbog ograničene dostupnosti farmakodinamičkih mjera i nedostatka odgovarajućih i odobrenih kliničkih mjera ishoda u djece mlađe od 6 godina, djelotvornost u ovoj populaciji ekstrapolira se na temelju izloženosti koja odgovara onoj koja se postiže unutar raspona djelotvornih doza u odraslih bolesnika.

Doziranje i djelotvornost tadalafila nisu utvrđeni u djece mlađe od 2 godine.

Duchenneova mišićna distrofija

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) u kojem nisu primijećeni dokazi djelotvornosti. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje tadalafila s tri paralelne skupine provedeno je u 331 dječaka s DMD-om u dobi od 7 do 14 godina koji su istodobno primali terapiju kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvaćalo 48-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojem su bolesnici randomizirani za svakodnevno primanje tadalafila u dozi od 0,3 mg/kg, tadalafila u dozi od 0,6 mg/kg ili placebo. Tadalafil nije pokazao djelotvornost u usporavanju opadanja pokretljivosti, što se mjerilo primarnom mjerom ishoda – udaljenošću prijeđenom za 6 minuta hodanja (6MWD): srednja promjena 6MWD rezultata u 48. tjednu izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je -51,0 metar (m) u skupini koja je primala placebo, u usporedbi s -64,7 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) odnosno -59,1 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Nadalje, nije bilo dokaza djelotvornosti ni u jednoj od sekundarnih analiza provedenih u ovom ispitivanju.

Sveukupni rezultati za sigurnost iz ovog ispitivanja u načelu su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tadalafila, uz nuspojave očekivane u pedijatrijskoj populaciji s DMD-om koja prima kortikosteroide.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da su tablete i oralna suspenzija tadalafila bioekvivalentne na temelju AUC(0-∞) u stanju natašte. t_{max} oralne suspenzije je otprilike 1 sat kasnije od t_{max} tableta, međutim razlika se nije smatrala klinički značajnom. Dok se tablete mogu uzimati sa ili bez hrane, oralnu suspenziju treba uzeti na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Apsorpcija

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a srednja vrijednost maksimalne opažene koncentracije u plazmi (C_{max}) se postiže 4 sata (medijan) nakon doziranja. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su bioekvivalentnost tableta i oralne suspenzije tadalafila na temelju AUC-a (0-∞). Apsolutna bioraspodjivost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafila u obliku filmom obloženih tableta, tako da se tablete tadalafila mogu uzimati s hranom ili bez nje. Nije ispitivan učinak hrane na brzinu i opseg apsorpcije oralne suspenzije tadalafila; stoga se oralna suspenzija tadalafila treba uzimati na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Vrijeme doziranja (jedna doza od 10 mg ujutro ili navečer) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije. Nije bilo sigurnosnih problema vezano uz pedijatrijsku primjenu tadalafila neovisno o hrani u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet.

Distribucija

Prosječan volumen distribucije iznosi približno 77 l u stanju dinamičke ravnoteže, što pokazuje da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama se 94 % tadalafila u plazmi vezuje za proteine.

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na vezivanje za proteine.

Manje od 0,0005 % primijenjene doze ustanovljeno je u spermi zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Tadalafil se pretežno metabolizira pomoću izoenzima (CYP) 3A4 citokroma P450. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

Eliminacija

Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 3,4 l/h u stanju dinamičke ravnoteže, a prosječan terminalni poluvijek u zdravih je ispitanika 16 sati. Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61 % doze) te u manjoj mjeri mokraćom (približno 36 % doze).

Linearnost/nelinearnost

U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost tadalofilu (AUC) u zdravih ispitanika raste proporcionalno dozi. Između 20 mg do 40 mg opaža se povećanje izloženosti koje je manje od proporcionalnog. Kod primjene tadalafila u dozama od 20 mg i 40 mg jedanput na dan koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 5 dana, a izloženost je oko 1,5 puta veća nego nakon primjene jedne doze.

Populacijska farmakokinetika

U bolesnika s plućnom hipertenzijom koji istodobno nisu primali bosentan prosječna izloženost tadalafilu u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 40 mg bila je 26 % veća nego u zdravih dobrovoljaca. Nije bilo klinički značajnih razlika u $C_{\max}$ u odnosu na zdrave dobrovoljce. Rezultati ukazuju na to da bolesnici s plućnom hipertenzijom imaju slabiji klirens tadalafila u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Posebne populacije

Starije osobe

Zdravi stariji ispitanici (65 godina i stariji) imali su manji klirens tadalafila nakon peroralne primjene doze od 10 mg, što je rezultiralo 25 % većom izloženosti (AUC) u odnosu na zdrave ispitanike u dobi od 19 do 45 godina. Ovaj utjecaj dobi nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima s primjenom jedne doze tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (AUC) se otprilike udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega i u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi je $C_{\max}$ bio 41 % veći nego u zdravih ispitanika.

Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene doze od 10 mg, izloženost tadalafilu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s izloženosti u zdravih ispitanika. Liječnik koji propisuje tadalafil mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafila u dozama većim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga u tih bolesnika primjena tadalafila ne preporučuje.

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika sa šećernom bolešću je izloženost tadalafilu (AUC) nakon doze od 10 mg bila oko 19% manja nego u zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahtijeva prilagodbu doze.

Rasa

U farmakokinetička su ispitivanja uključeni ispitanici i bolesnici iz različitih etničkih skupina i nisu utvrđene razlike u uobičajenoj izloženosti tadalafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Spol

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti između zdravih ženskih i muških ispitanika nakon primjene jedne i višekratnih doza tadalafila. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka o 36 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 2 do < 18 godina, tjelesna težina nije utjecala na klirens tadalafila; vrijednosti AUC-a u svim skupinama pedijatrijskih bolesnika prema tjelesnoj težini bile su slične onima opaženima u odraslih bolesnika kod primjene jednake doze. Pokazalo se da je tjelesna težina pretkazatelj vršne izloženosti u djece; zbog tog učinka tjelesne težine, doza u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i tjelesne težine < 40 kg iznosi 20 mg jedanput na dan, a očekuje se da će $C_{\max}$ biti sličan onome opaženome u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine

≥ 40 kg liječenih dozom od 40 mg jedanput na dan. Procijenjeni $t_{\max}$ nakon uzimanja tablete iznosio je približno 4 sata i nije ovisio o tjelesnoj težini. Procijenjeno je da su se vrijednosti poluvijeka tadafila kretale u rasponu od 13,6 do 24,2 sata kod tjelesne težine od 10 do 80 kg, a nisu pokazale nikakve klinički značajne razlike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadafila. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunate slobodne djelatne tvari bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.

Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tijekom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko većom izloženosti [raspon 3,7 – 18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon (K-25)
natrijev laurilsulfat
poloksamer 188
bezvodna laktoza
celuloza, mikrokristalična (PH101)
karmelozanatrij, umrežena
koloidni bezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (2910/15 mPa·s) (E464)
titanijski dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVdC-Al blisteri u kutijama koje sadrže 28 i 56 filmom obloženih tableta.

PVC/PE/PVdC-Al perforirani blisteri djeljivi na pojedinačne doze u kutijama koje sadrže 28 x 1 i 56 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1153/001

EU/1/16/1153/002

EU/1/16/1153/003

EU/1/16/1153/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. siječnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. studenog 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Talmanco 20 mg filmom obložene tablete
tadalafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tadalafila

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Talmanco 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Talmanco 20 mg filmom obložene tablete
tadalafil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Talmanco 20 mg filmom obložene tablete tadalafil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Talmanco i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Talmanco
3. Kako uzimati Talmanco
4. Moguće nuspojave
1. 5 Kako čuvati Talmanco
5. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Talmanco i za što se koristi

Talmanco sadrži djelatnu tvar tadalafil.

Talmanco je lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije u odraslih i djece u dobi od 2 godine ili starije.

Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), a djeluju tako što pomažu opustiti krvne žile u plućima te se time poboljšava dotok krvi u pluća. Rezultat toga je poboljšanje sposobnosti za obavljanje fizičke aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Talmanco

Nemojte uzimati Talmanco:

- ako ste alergični na tadalafil ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji oblik nitrata, npr. amilnitrit, koji se koristi za ublažavanje boli u prsnom košu. Pokazalo se da tadalafil pojačava učinke tih lijekova. Ako uzimate bilo koji oblik nitrata, ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.
- ako ste ikada doživjeli gubitak vida – stanje koje se opisuje kao „očni udar” (nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION))
- ako ste u posljednja 3 mjeseca imali srčani udar
- ako imate nizak krvni tlak
- ako uzimate riocigvat. Taj se lijek koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima koji je posljedica krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5, kao što je Talmanco, pojačavaju učinak toga lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako imate:

- bilo kakvih srčanih tegoba osim plućne hipertenzije

- tegoba s krvnim tlakom
- neku nasljednu bolest oka
- poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica)
- rak koštane srži (multipli mijelom)
- rak krvnih stanica (leukemiju)
- neku deformaciju penisa ili neželjenu ili dugotrajnu erekciju koja ne prolazi dulje od 4 sata
- ozbiljne tegobe s jetrom
- ozbiljne tegobe s bubrežima.

Ako tijekom uzimanja lijeka Talmanco osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek Talmanco i odmah se javite svom liječniku.

U nekih bolesnika koji su uzimali tadalafil primijećeno je slabljenje ili iznenadan gubitak sluha. Iako nije poznato je li taj događaj izravno povezan s tadalafilom, ako primijetite slabljenje ili iznenadan gubitak sluha, odmah se javite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije u djece mlađe od 2 godine jer se u toj dobnoj skupini nije ispitivao.

Drugi lijekovi i Talmanco

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NEMOJTE uzimati ove tablete ako već uzimate nitrate.

Talmanco može utjecati na neke lijekove ili oni mogu utjecati na djelovanje lijeka Talmanco. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate:

- bosentan (drugi lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- nitrate (za ublažavanje boli u prsnom košu)
- alfa-blokatore koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom
- riocigvat
- rifampicin (za liječenje bakterijskih infekcija)
- tablete ketokonazola (za liječenje gljivičnih infekcija)
- ritonavir (za liječenje HIV infekcije)
- tablete za erekcijsku disfunkciju (inhibitore PDE5).

Talmanco s alkoholom

Konzumiranje alkohola može privremeno sniziti krvni tlak. Ako ste uzeli ili planirate uzeti Talmanco, izbjegavajte prekomjernu konzumaciju alkohola (više od 5 jedinica alkohola), jer to može povećati rizik od omaglice pri ustajanju.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte uzimati ovaj lijek u trudnoći, osim ako je to nužno potrebno i ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

Nemojte dojiti dok uzimate ove tablete jer nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko. Dok ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Kada je ovaj lijek davan psima, utvrđeno je smanjeno stvaranje sperme u testisima. Smanjenje količine sperme primijećeno je i u nekih muškaraca. Nije vjerojatno da bi ti učinci mogli dovesti do smanjene plodnosti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljena je omaglica. Prije vožnje ili rukovanja bilo kakvim strojem dobro provjerite kako reagirate na lijek.

Talmanco sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Talmanco

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Talmanco je dostupan u obliku tablete od 20 mg. Tabletu(e) progutajte cijelu(e) s vodom. Tabletu(e) možete uzimati s hranom ili bez nje.

Plućna arterijska hipertenzija u odraslih

Uobičajena doza je dvije tablete od 20 mg jedanput na dan. Obje tablete morate uzeti u isto vrijeme, jednu za drugom. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete samo jednu tabletu od 20 mg na dan.

Plućna arterijska hipertenzija u djece (u dobi od 2 ili više godina) tjelesne težine najmanje 40 kg

Preporučena doza je dvije tablete od 20 mg jedanput na dan. Obje tablete moraju se uzeti u isto vrijeme, jedna za drugom. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete samo jednu tabletu od 20 mg na dan.

Plućna arterijska hipertenzija u djece (u dobi od 2 ili više godina) tjelesne težine manje od 40 kg

Preporučena doza je jedna tableta od 20 mg jedanput na dan. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete 10 mg na dan.

Za djecu bi mogli biti prikladniji drugi oblici ovog lijeka; pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete više lijeka Talmanco nego što ste trebali

Ako ste Vi ili netko drugi uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika ili se javite u bolnicu i sa sobom ponesite lijek ili pakiranje lijeka. Može se pojaviti bilo koja od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Talmanco

Uzmite dozu čim se sjetite, pod uvjetom da je to unutar 8 sati od kada ste trebali uzeti dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Talmanco

Nemojte prestati uzimati tablete, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovi učinci su obično blage do umjerene naravi.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati lijek i odmah zatražite liječničku pomoć:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije, uključujući kožne osipe
- bol u prsnom košu – nemojte uzimati nitrate nego odmah zatražite liječničku pomoć

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- prijavizam, dugotrajna te moguće i bolna erekcija nakon uzimanja ovoga lijeka. Ako imate takvu erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata, odmah se obratite liječniku.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- iznenadan gubitak vida

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida

Prijavljene su i druge nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- navale crvenila, kongestija nosa i sinusa (začepljenost nosa)
- mučnina, probavne smetnje (uključujući bolove ili nelagodu u trbuhu)
- bolovi u mišićima, bol u leđima i bol u udovima (uključujući i nelagodu u udovima)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- zamagljen vid
- nizak krvni tlak
- krvarenje iz nosa
- povraćanje
- pojačano ili neuobičajeno krvarenje iz maternice
- oticanje lica
- refluks kiseline
- migrena
- nepravilni otkucaji srca
- nesvjestica.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- napadaji
- prolazan gubitak pamćenja
- koprivnjača
- prekomjerno znojenje
- krvarenje iz penisa
- prisutnost krvi u spermi i/ili mokraći
- visok krvni tlak
- ubrzani srčani otkucaji
- iznenadna srčana smrt
- zvonjava u ušima.

Inhibitori PDE5 se koriste i za liječenje erektilne disfunkcije u muškaraca. Neke su nuspojave prijavljene **rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- djelomično, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka i ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla. Prijavljeno je i iznenadno smanjenje ili gubitak sluha.

Neke su nuspojave prijavljene u muškaraca koji su uzimali tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije. Ti događaji nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima za plućnu arterijsku hipertenziju te im je stoga učestalost **nepoznata** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- oticanje kapaka, bol u oku, crvene oči, srčani udar i moždani udar.

U muškaraca koji su uzimali tadalafil prijavljene su neke dodatne rijetke nuspojave koje nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima. Među njih se ubrajaju:

- iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nepoznata učestalost).

Većina muškaraca, ali ne i svi oni u kojih su prijavljeni ubrzani srčani otkucaji, nepravilni otkucaji srca, srčani udar, moždani udar i iznenadna srčana smrt imala je poznate srčane tegobe prije uzimanja tadalafila. Nije moguće utvrditi jesu li ti događaji bili izravno povezani s tadalafilom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Talmanco

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti” ili oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Talmanco sadrži

- Djelatna tvar je tadalafil. Jedna tableta sadrži 20 mg tadalafila.
- Ostali sastojci u jezgri tablete su povidon, natrijev laurilsulfat, poloksamer 188, bezvodna laktoza (pogledajte dio 2 „Talmanco sadrži laktozu i natrij”), mikrokristalična celuloza (PH 101), umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat. Film ovojnica sadrži laktozu hidrat (pogledajte dio 2 „Talmanco sadrži laktozu i natrij”), hipermelozu (E464), titanijev dioksid (E171) i triacetin.

Kako Talmanco izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom s oznakom „M” na jednoj strani tablete i „TA20” na drugoj strani tablete.

Ovaj lijek dostupan je u blister pakiranjima koja sadrže 28 ili 56 tableta i perforiranim jediničnu dozu blister pakiranjima koja sadrže 28 x 1 ili 56 x 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: +32(0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

Viatrix Healthcare Sp. zo.o.
Tel: +48 22 546 64 00

France

Substipharm
Tél: +33 1 43181300

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.