

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talmanco 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg talalafilt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

237,9 mg laktóz (234,5 mg vízmentes formában és 3,4 mg monohidrátként) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, filmbevonatú, kerek, domború, metszett szélű tabletták (átmérője körülbelül 10,7 mm), egyik oldalán "M", a másikon "TA20" mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A WHO szerinti II. és III. funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére javallott a fizikai állóképesség növelése érdekében (lásd 5.1 pont).

A hatásosságot igazolták mind az idiopathiás PAH (IPAH), mind a kollagén érbetegséghez társult PAH esetében.

Gyermekek és serdülők

A WHO szerinti II. és III. funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) szenvedő 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében gyakorlott orvos indíthatja el és monitorozhatja.

Adagolás

Felnőttek

Javasolt adagja 40 mg (két 20 mg-os filmtabletta) naponta egyszer.

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak)

Gyermekeknek és serdülőknek az életkori és a testtömeg-kategóriák alapján javasolt napi egyszeri adag az alábbiakban látható:

Gyermekek és serdülők életkora és/vagy testtömege	Ajánlott napi adag és adagolási rend
≥ 2 éves kor ≥ 40 kg testtömeg < 40 kg testtömeg	40 mg (két 20 mg-os tabletta) naponta egyszer 20 mg (egy 20 mg-os tabletta vagy 10 ml belsőleges szuszpenzió, 2 mg/ml tadalafil*) naponta egyszer

* Belsőleges szuszpenzió is rendelkezésre áll olyan gyermekek és serdülők számára, akiknek 20 mg-os adagra van szükségük, és nem képesek lenyelni a tablettát.

A 2 évesnél fiatalabb betegek esetében a klinikai vizsgálatokból nem állnak rendelkezésre sem farmakokinetikai, sem hatásossági adatok. A tadalafil legmegfelelőbb adagját 6 hónapos vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg. A tadalafil alkalmazása ezért nem ajánlott ebben a korcsoportban.

Megkésve alkalmazott adag, kihagyott adag vagy hányás

Ha a tadalafilt megkésve, de még ugyanazon a napon veszik be, akkor a további adagokat az adagolási rend módosítása nélkül kell bevenni. A betegek nem vehetnek be az előírton felül további adagot a kimaradt adag pótlására.

Hányás esetén a betegeknek nem szabad az előírton felül további adagot bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adag módosítása idősek esetén nem szükséges.

Veseelégtelenség

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára 20 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 40 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára 10 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 20 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)

Az enyhe és közepesen súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél szerzett korlátozott klinikai tapasztalat miatt a naponta egyszer 20 mg kezdő adag mérlegelhető.

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe és közepesen súlyos májcirrhosisban szenvedő betegeknél a naponta egyszeri 10 mg kezdő adag mérlegelhető.

A beteg életkorától függetlenül a tadalafil rendelésekor a felíró orvosnak egyénileg kell gondosan mérlegelnie a haszon/kockázat arányt. Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem történtek vizsgálatok, ezért számukra a tadalafil adása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak)

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a tadalafil adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A filmtablettát egészben, vízzel kell lenyelni, étkezés közben vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut myocardialis infarctus az elmúlt 90 napon belül.

Súlyos hypotensio (< 90/50 Hgmm).

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását, mely valószínűleg a nitrátok és a tadalafil nitrogén-monoxid/cGMP anyagcsereútra gyakorolt közös hatásának következménye. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik bármilyen organikus nitrátot alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Foszfodiészteráz-5- (PDE-5) gátlók (beleértve a tadalafilt is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan szimptomatikus hypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Azon betegeknél, akiknek a féloldali látásvesztését nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e korábbi PDE-5-gátló-expozícióval vagy sem (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kardiovaszkuláris betegségek

A PAH klinikai vizsgálataiba a következő kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegcsoportokat nem vonták be:

- klinikailag jelentős aorta és mitrális billentyű betegségekben szenvedő betegek
- pericardialis constrictióban szenvedő betegek
- restrictiv és congestiv cardiomyopathiában szenvedő betegek
- számottevő balkamra működészavarban szenvedő betegek
- életveszélyes arrhythmiákban szenvedő betegek
- tüneteket okozó coronaria betegségben szenvedő betegek
- nem kontrollált hypertoniában szenvedő betegek.

Mivel ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a tadalafil biztonságosságáról, számukra a tadalafil adása nem javasolt.

A pulmonalis vasodilatátorok lényegesen ronthatják a pulmonalis veno-occlusiv betegségben (PVOD) szenvedő betegek kardiovaszkuláris állapotát. Mivel a veno-occlusiv betegségben szenvedők tadalafil-kezeléséről nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, esetükben a tadalafil alkalmazása nem javasolt. Amennyiben tadalafil alkalmazása mellett tüdőödéma jelei lépnek fel, társuló PVOD lehetőségét mérlegelni kell.

A tadalafil szisztémás vasodilatator hatással rendelkezik, ami átmeneti vérnyomáscsökkenést okozhat. A kezelőorvosoknak gondosan mérlegelniük kell, hogy bizonyos alapbetegségekben, pl. súlyos balkamrai kiáramlási obstrukcióban, folyadékhiányban, vegetatív hypotensióban vagy nyugalmi hypotensióban szenvedő betegeket befolyásolhatják-e kedvezőtlenül az ilyen értágító hatások.

Alfa₁-blokkolót szedő betegek esetében a tadalafillal való együttes alkalmazás némely betegeknél szimptomatikus hypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). Tadalafil és doxazozin kombinációja ezért nem ajánlott.

Látás

Látászavarokat, beleértve a centralis serousus chorioretinopathiát (CSCR), és NAION eseteit jelentették a tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. A legtöbb CSCR-eset a tadalafil alkalmazásának abbahagyása után spontán megszűnt. A NAION tekintetében, erectilis dysfunctióban szenvedő férfiak körében tadalafillal vagy egyéb PDE-5-gátlóval történt expozíciót követően a megfigyeléses adatok elemzése akut NAION megnövekedett kockázatára utal. Mivel ez minden tadalafilt alkalmazó betegnél releváns lehet, a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő látászavar, a látásélesség romlása és/vagy látástorzulás esetén abba kell hagynia az tadalafil szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd 4.3 pont). Örökletes degeneratív retina betegségben, pl. retinitis pigmentosában szenvedő betegek nem vettek részt klinikai vizsgálatokban, a tadalafil adása számukra nem javasolt.

Halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés

A tadalafil használatát követő, hirtelen kialakuló hallásvesztés eseteiről számoltak be. Bár egyes esetekben egyéb kockázati tényezők is fennálltak (pl. életkor, diabetes, hypertonia, illetve korábbi hallásvesztés az anamnézisben és társuló kötőszöveti betegségek), a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő halláscsökkenés vagy hallásvesztés esetén azonnal forduljon orvoshoz.

Vese- és májkárosodás

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint azért, mert a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták, ezért a tadalafil-kezelés számukra nem javasolt.

Priapismus és a penis anatómiai deformációja

PDE-5-gátlókkal kezelt férfiaknál beszámoltak priapismusról. A beteget utasítani kell, hogy 4 órán túl fennálló folyamatos erekció esetén sürgősen forduljon orvoshoz. Amennyiben a priapismust nem kezelik azonnal, a penis szövete károsodhat, és tartós potenciavesztés alakulhat ki.

A tadalafil csak kellő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegnél, akiknél a penis anatómiai deformációja (pl. a corpus cavernosum angulatioja, fibrosisa vagy Peyronie-betegség) vagy priapismusra hajlamosító betegség (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) áll fenn.

Alkalmazás CYP3A4-induktorokkal vagy -inhibitorokkal

Erős hatású CYP3A4-induktorokat, pl. rifampicint tartósan szedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorok, pl. ketokonazol vagy ritonavir egyidejű szedése mellett a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Erectilis dysfunctio kezelése

Tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók vagy más, az erectilis dysfunctio kezelésére használt készítmények együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták. A betegeket utasítani kell, hogy ne szedjék a tadalafilt ezekkel a gyógyszerekkel együtt.

Prosztaciklin és analógjai

A tadalafil és a prosztaciklin vagy prosztaciklin analógok együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát kontrolllos klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Együttes alkalmazásuk esetén ezért kellő körültekintés javasolt.

Bozentán

A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ismert hatású segédanyagok

A Talmanco tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a tadalafilra

Citokróm P450-inhibitorok

Azol típusú gombaellenes szerek (pl. ketokonazol)

A (napi 200 mg) ketokonazol az egyszeri (10 mg) tadalafil adag expozícióját (AUC) kétszeresére, a C_{max} -értéket 15%-kal növelte, a tadalafil-monoterápia esetén mért AUC- és C_{max} -értékhez képest. Napi 400 mg ketokonazol az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) négyszeresére és a C_{max} -értéket 22%-kal növelte.

Proteáz-inhibitorok (pl. ritonavir)

A ritonavir (200 mg naponta kétszer), ami gátolja a CYP3A4-, a CYP2C9-, a CYP2C19- és a CYP2D6-aktivitást, az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) kétszeresére növelte, míg a C_{max} nem változott. A ritonavir (500 mg vagy 600 mg naponta kétszer) az egyszeri (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) 32%-kal növelte, a C_{max} -ot 30%-kal csökkentette.

Citokróm P450-induktorok

Endothelin-1-receptor-antagonisták (pl. bozentán)

A bozentán (125 mg naponta kétszer), ami a CYP2C9 és a CYP3A4 szubsztrátja és a CYP3A4, a CYP2C9 és feltehetően a CYP2C19 közepesen erős induktora, a (napi egyszeri) 40 mg szisztémás tadalafil-expozíciót 42%-kal és a C_{max} -ot 27%-kal csökkentette többszöri adag együttes adását követően. A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.4 és 5.1 pont). A tadalafil nem befolyásolta a bozentán és metabolitjainak expozícióját (AUC és C_{max}).

A tadalafil és egyéb endothelin-1 receptor antagonisták együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták.

Antimikrobiális gyógyszerek (pl. rifampicin)

A CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg naponta) a tadalafil AUC-t 88%-kal, a C_{max} -ot 46%-kal csökkentette a (10 mg) tadalafil monoterápia esetén mért AUC- és C_{max} -értékhez képest.

A tadalafil hatásai más gyógyszerekre

Nitrátok

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil (5, 10 és 20 mg) fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását. Ez az interakció több mint 24 órán át tartott, és az utolsó tadalafil adag bevétele után 48 óra elteltével már nem volt észlelhető. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik bármilyen formában organikusnitrát-készítményt alkalmaznak (lásd 4.3 pont).

Vérnyomáscsökkentők (beleértve a kalciumcsatorna-blokkolókat is)

Doxazozin (naponta 4 és 8 mg) és tadalafil (5 mg-os napi adag és 20 mg-os egyszeri adag) együttes alkalmazása jelentősen növeli ennek az alfa-blokkolónak a vérnyomáscsökkentő hatását. Ez a hatás legalább 12 órán át tart, és tüneteket okozhat, beleértve az ájulást is. Ezért ez a kombináció nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A korlátozott számú, egészséges önkéntessel végzett interakciós vizsgálatokban ezeket a hatásokat nem jelentették az alfuzozinnal vagy tamzulozinnal kapcsolatban.

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során vizsgálták a tadalafil (10 mg és 20 mg) antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását fokozó potenciálját. Az antihipertenzív gyógyszerek főbb csoportjait vizsgálták mind monoterápiában, mind kombinált kezelés részeként alkalmazva. A több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő, nem jól beállított vérnyomású betegek vérnyomása nagyobb mértékben csökkent, mint a jól beállított vérnyomású betegeké, akiknél a vérnyomáscsökkenés az egészséges személyekhez hasonlóan minimális volt. Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg vérnyomáscsökkentő gyógyszereket kapnak, 20 mg tadalafil vérnyomáscsökkenést indukálhat, ami (a doxazozin kivételével – lásd fent) általában kismértékű, és valószínűleg nincs klinikai jelentősége.

Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE-5-gátlók és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE-5-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE-5-gátlókkal (beleértve a tadalafilt is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP1A2 szubsztrátok (pl. teofillin)

10 mg tadalafil (egy nem szelektív foszfodiészteráz-gátló) teofillinnel történt együttes adása mellett nem alakult ki farmakokinetikai interakció. Az egyedüli farmakodinámiás hatás a szívfrekvencia kismértékű (3,5 ütés/perc) növekedése volt.

CYP2C9 szubsztrátok (pl. R-warfarin)

A tadalafilnak (10 mg és 20 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása az S-warfarin vagy az R-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) expozíciójára (AUC), és nem befolyásolta a warfarin által indukált, protrombinidőben bekövetkező változásokat sem.

Acetilszalicilsav

A tadalafil (10 mg és 20 mg) nem fokozta a vérzési idő acetilszalicilsav által okozott megnyúlását.

P-glikoprotein-szubsztrátok (pl. digoxin)

A tadalafilnak (40 mg naponta egyszer) nem volt klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

Oralis fogamzásgátlók

Dinamikus egyensúlyi állapotban a tadalafil (40 mg naponta egyszer) 26%-kal növelte az etinilösztadiol-expozíciót (AUC) és 70%-kal a C_{max} -ot, az orális fogamzásgátló placebóval történő

alkalmazásához képest. A tadalafilnak nem volt statisztikailag szignifikáns hatása a levonorgesztrelre, ami arra utal, hogy az etinilösztadiolra kifejtett hatás a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátlásának következménye. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

Terbutalin

Az etinilösztadiol esetében megfigyelthez hasonló AUC- és C_{max} -növekedés várható a terbutalin orális alkalmazása mellett, feltehetően a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátló hatása miatt. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

Alkohol

A (10 mg vagy 20 mg) tadalafillal történő együttes alkalmazás nem befolyásolta az alkohol koncentrációját. Ezenfelül az alkohollal történő együttes alkalmazást követően nem észlelték a tadalafil-koncentrációk változását. A tadalafil (20 mg) nem fokozta az alkohol (0,7 g/ttkg vagy egy 80 kg-os férfinél kb. 180 ml 40%-os alkohol [vodka]) által előidézett átlagos vérnyomáscsökkentést, azonban néhány egyénnél posturalis szédülést és orthostaticus hypotensiót észleltek. A tadalafil (10 mg) nem fokozta az alkohol kognitív funkciókra gyakorolt hatását.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján gyermekeknél és serdülőknél a látszólagos clearance (CL/F) becsült értéke és a bozentán CL/F-re gyakorolt hatása hasonló a PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknek tapasztaltakhoz. Dózismódosítás nem szükséges, ha a tadalafilt bozentánnal együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tadalafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat terhesség, embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a tadalafil terhesség alatti alkalmazásának mellőzése javasolt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt igazolták, hogy a tadalafil kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. A tadalafil nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

Termékenység

Kutyáknál észleltek olyan hatásokat, amelyek a termékenység csökkenését jelezhetik. Két ezt követő klinikai vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy ez a hatás embereknél nem valószínű, bár néhány férfinél a spermiumok koncentrációjának csökkenését észlelték (lásd 5.1 és 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tadalafil elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatok során szédülést azonos gyakorisággal jeleztek a placebo csoportban és a tadalafil-kezelésben részesülőknél, azonban gépjárművezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tudnia kell azt, hogyan reagál a tadalafilra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek a tadalafil 40 mg-os kezelési karon a betegek $\geq 10\%$ -ánál fordultak elő, a következők voltak: fejfájás, hányinger, hátfájás, dyspepsia, kipirulás, myalgia, nasopharyngitis és végtagfájdalom. A jelentett mellékhatások átmenetiek és általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A 75 éves kor feletti betegeknél jelentkező mellékhatásokról korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok.

A PAH kezelésére alkalmazott tadalafil kulcsfontosságú (pivotális), placebokontrollos vizsgálatában összesen 323 beteget kezeltek napi egyszeri 2,5 mg – 40 mg dózisú tadalafillal, és 82 beteg kapott placebót. A kezelés időtartama 16 hét volt. A kezelés nemkívánatos hatások miatti leállításának gyakorisága összességében alacsony volt (tadalafil 11%, placebo 16%). 357 beteg, aki befejezte a pivotális vizsgálatot, részt vett a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. A vizsgált adag napi egyszeri 20 mg és 40 mg volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a placebokontrollos klinikai vizsgálat során tadalafil-kezelésben részesülő PAH-betegeknél jelentett mellékhatásokat tünteti fel. A táblázatban szerepel néhány olyan mellékhatás is, amelyeket a férfiak erectilis dysfúnciójának kezelésére alkalmazott tadalafillal végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal után jelentettek. Az ilyen mellékhatásoknál vagy a „Nem ismert” gyakoriság szerepel, mivel a rendelkezésre álló adatok alapján gyakoriságuk a PAH-betegeknél nem állapítható meg, vagy a tadalafil pivotális placebokontrollos vizsgálatából származó klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a gyakoriságot.

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenységi reakciók ⁵			angiooedema
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás ⁶	syncope, migrén ⁵	görcsrohamok ⁵ , átmeneti amnaesia ⁵		stroke ² (beleértve a vérzéses eseteket)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás			nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION), retinális érelzáródás, látótérkiesés, Centralis serosus chorioretinopathia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			fülzúgás		hirtelen kialakuló hallásvesztés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		palpitatio ^{2, 5}	hirtelen szívhalál ^{2, 5} , tachycardia ^{2, 5}		instabil angina pectoris, ventricularis arrhythmia, myocardialis infarctus ²
Érbetegségek és tünetek	kipirulás	hypotensio	hypertensio		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert ¹
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nasopharyngitis (beleértve az orrdugulást, váladékpangást a melléküregekben, és rhinitist)	orrvérzés			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, dyspepsia (beleértve a hasi fájdalmat/diszkomfortérzést ³)	hányás, gastrooesophagealis reflux			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkütiés	urticaria ⁵ , hyperhydrosis (verejtékezés) ⁵		Stevens–Johnson-szindróma, exfoliatív dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	myalgia, hátfájás, végtagfájdalom (beleértve a végtagi diszkomfortot)				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		fokozott méhvérzés ⁴	priapismus ⁵ , penis vérzés, haematospermia		tartós erekciók
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		arcoedema, mellkasi fájdalom ²			

- ¹ A regisztrációs vizsgálatok során nem jelentett események, gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg. A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatal követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások.
- ² A legtöbb betegnek, akiknél ezeket az eseményeket jelentették, már korábban is volt kardiovaszkuláris rizikófaktor.
- ³ Az eredeti MedDRA szakkifejezések a következők voltak: hasi diszkomfortérzés, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és gyomorpanaszok.
- ⁴ Nem MedDRA klinikai szakkifejezés a kóros/excessiv menstruációs vérzések, pl. menorrhagia, metrorrhagia, menometrorrhagia vagy vaginalis vérzés jelentéseinek bevonására.
- ⁵ A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatal követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások. Ezenfelül a gyakoriságokat csak annak az 1 vagy 2 betegnek az adatai alapján állapították meg, akik a tadalafil pivotális placebo-kontrollos vizsgálatában észlelték a mellékhatást.
- ⁶ A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt. Fejfájás előfordulhat a kezelés kezdetén és idővel csökken akkor is, ha a kezelést folytatják.

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) összesen 51 fő, 2,5–17 éves korú, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. Egy obszervációs, forgalomba hozatal

követő vizsgálatban (H6D-JE-TD01) összesen 391, újszülöttkor és betöltött 18. életév közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. A tadalafil alkalmazását követően a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz. A vizsgálati elrendezés, a mintanagyság, a nemek, az életkori tartományok és az adagok közti különbségek miatt a fenti vizsgálatok biztonságossági eredményei az alábbiakban külön vannak részletezve.

Placebokontrollos klinikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVHV)

35 PAH-ban szenvedő, 6,2–17,9 éves (medián életkor 14,2 év) betegnél végzett randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 24 héten át összesen 17 beteg kapott napi egyszeri 20 mg-os (közepes testtömegű kohorsz, ≥ 25 kg– < 40 kg), vagy 40 mg-os (nagy testtömegű kohorsz, ≥ 40 kg) tadalafil-kezelést, és 18 beteg kapott placebót. A leggyakoribb (2 vagy annál több, tadalafillal kezelt betegnél előforduló) nemkívánatos hatások a következők voltak: fejfájás (29,4%), felső légúti fertőzés és influenza (mindkettő 17,6%), valamint arthralgia és epistaxis (mindkettő 11,8%). Nem számoltak be halálesetről vagy súlyos nemkívánatos hatásról. A rövid távú, placebokontrollos vizsgálatban kezelt 35 gyermek és serdülő közül 32 kezdte meg a vizsgálat 24 hónapig tartó, hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztését, és 26 beteg fejezte be az utánkövetést. Új biztonságossági szignált nem észleltek.

Kontrollcsoport nélküli farmakokinetikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVIG)

Egy gyermekeknél és serdülőknél végzett, többszörösen emelkedő dóziszú vizsgálatban, 10,9 év medián életkorú (tartomány: 2,5–17 év) 19 beteg kapott napi egyszeri tadalafil-kezelést egy 10 hetes nyílt elrendezésű időszak (1. periódus) alatt, majd egy kiterjesztés során további 24 hónapon át (2. periódus). 8 betegnél (42,1%) jelentettek súlyos nemkívánatos hatásokat. Ezek a következők voltak: pulmonalis hypertensio (21,0%), vírusfertőzés (10,5%), illetve szívelégtelenség, gastritis, láz, 1-es típusú diabetes mellitus, lázgörcs, ájulásérzés, görcsroham, és ovarium-cysta (mindegyik 5,3%). Egyetlen betegnél sem állították le a kezelést nemkívánatos hatások miatt. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket (*treatment emergent adverse events*, TEAE) 18 betegnél (94,7%) jelentettek, és a leggyakoribb (5 vagy annál több betegnél előforduló) TEAE-k a következők voltak: fejfájás, láz, felső légúti vírusfertőzés és hányás. Két halálesetről számoltak be.

Forgalomba hozatalt követő vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-JE-TD01)

Egy Japánban végzett, forgalomba hozatalt követő obszervációs vizsgálatban biztonságossági adatokat gyűjtöttek 391, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő bevonásával (maximum 2 éves obszervációs periódus). A vizsgálatban a betegek átlagéletkora $5,7 \pm 5,3$ év volt, beleértve a 79 fő, 1 évesnél fiatalabb, a 41 fő, 1 éves vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, a 122 fő, 2–6 éves, a 110 fő, 7–14 éves, és a 39 fő, 15–17 éves beteget. 123 betegnél (31,5%) jelentettek nemkívánatos hatásokat. Az (5 vagy annál több betegnél előforduló) nemkívánatos hatások és incidenciájuk a következők voltak: pulmonalis hypertensio (3,6%); fejfájás (2,8%); szívelégtelenség és csökkent thrombocytaszám (mindkettő 2,0%); orrvérzés és felső légúti fertőzés (mindkettő 1,8%); bronchitis, hasmenés és kóros májműködés (mindegyik 1,5%); valamint gastroenteritis, fehérjevesztő gastroenteropathia és megnövekedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (mindegyik 1,3%). A (3 vagy annál több betegnél előforduló) súlyos nemkívánatos hatások incidenciája 12,0% volt, beleértve a pulmonalis hypertenziót (3,6%), szívelégtelenséget (1,5%) és a pneumóniát (0,8%). 16 (4,1%) halálesetet jelentettek; egyik sem volt a tadalafilhez köthető.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges önkénteseknél legfeljebb napi egyszeri 500 mg-os adagot, erectilis dysfunctióban szenvedő betegeknek napi többszöri 100 mg-os adagot alkalmaztak. A mellékhatások hasonlóak voltak az alacsonyabb dózis esetében leírtakhoz.

Túladagolás esetén a szokásos támogató kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, erectilis dysfunctio gyógyszerei. ATC kód: G04BE08.

Hatásmechanizmus

A tadalafil a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) lebomlásáért felelős enzim, a PDE-5 erős és szelektív inhibitora. A pulmonalis artériás hypertóniához az ér-endothelium nitrogén-monoxid felszabadításának csökkenése és ennek következtében a pulmonalis erek simaizomzatában a cGMP-koncentráció csökkenése társul. A pulmonalis érrendszer legfontosabb foszfodiészteráza a PDE-5. A PDE-5 tadalafillal történő gátlása növeli a cGMP-koncentrációkat, ami a pulmonalis erek simaizomzatának relaxációját és a pulmonalis erek vasodilatációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vitro* vizsgálatok szerint a tadalafil a PDE-5 szelektív inhibitora. A PDE-5 enzim a corpus cavernosum simaizomában, a vascularis és visceralis simaizomban, a vázizomzatban, a vérlemezkékben, a vesében, a tüdőben és a cerebellumban található. A tadalafil nagyobb mértékben hat a PDE-5 enzimre, mint a többi foszfodiészterázra: több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-1, PDE-2 és PDE-4 enzimekre, melyek a szívben, az agyban, az erekben, a májban és más szervekben találhatóak, valamint szintén több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-3-ra, mely a szívben és az erekben található. Ez a PDE-3-hoz viszonyított PDE-5-szelektivitás azért lényeges, mert a PDE-3 enzim befolyásolja a szívizom kontraktilitását. Ezenfelül a tadalafil 700-szor erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-6-ra, mely a retinában található és a fototransduktóban vesz részt. Ugyancsak több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-7-re, a PDE-8-ra, a PDE-9-re és PDE-10-re.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Pulmonalis artériás hypertonia felnőtteknél

Pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő 405 beteg bevonásával végeztek egy randomizált, kettős-vak, placebokontrollos vizsgálatot. A megengedett bázissterápia a következő volt: bozentán (maximum naponta kétszer 125 mg stabil fenntartó adagban) és tartós antikoaguláció, digoxin, diuretikumok és oxigén. A vizsgálatban részt vevő betegek több mint fele (53,3%) egyidejű bozentán-kezelésben részesült.

A betegeket random módon az öt kezelési csoport (2,5 mg, 10 mg, 20 mg 40 mg tadalafil vagy placebo) egyikébe vonták be. A betegek legalább 12 évesek voltak, és pulmonalis artériás hypertóniát diagnosztizáltak náluk. A PAH idiopathiás volt vagy kollagén érbetegséghez, anorexián szerek használatához, humán immundeficiencia vírus (HIV)-fertőzéshez, atrialis septumdefectushoz, vagy a legalább 1 éve fennálló congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt (pl. ventricularis septumdefectus, nyitott ductus arteriosus Botalli) miatti műtéthez társult. A többségében fehér (80,5%) és nőnemű (78,3%) betegek átlagos életkora 54 év (tartomány: 14 – 90 év) volt. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (61,0%) és kollagén érbetegséghez társuló (23,5%) volt. A betegek többsége a WHO funkcionális beosztása szerinti III. (65,2%) vagy II. (32,1%) stádiumban volt. Kiinduláskor az átlagos 6-perces járástávolság (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 méter volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a 6-perces járástávolságban (6MWD) a kiindulási értékhez képest a 16. hétre bekövetkezett változás volt. A 6MWD-ben bekövetkező, placebóra korrigált, átlagosan 26-méteres növekedéssel egyedül a 40 mg tadalafil érte el a protokollban meghatározott szignifikanciaszintet ($p = 0,0004$; 95%-os CI: 9,5, 44,0; előre meghatározott Hodges-Lehmann-

módszer) (átlagosan 33 m, 95%-os CI: 15,2, 50,3). A járástávolság növekedése a kezelés 8. hetétől volt nyilvánvaló. A 6MWD szignifikáns javulását ($p < 0,01$) a 12. héten mutatták ki, amikor a hatóanyag-koncentráció mélypontjának megítéléséhez a vizsgálati gyógyszer bevitelének elhagyását kérték a betegektől. Az eredmények általában egybehangzóak voltak az életkor, a nem, a PAH etiológia, a vizsgálat megkezdésekor a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztás és a 6MWD szerinti alcsoportokban. A 6MWD placebo korrigált medián növekedése 17 méter volt ($p = 0,09$; 95%-os CI: -7,1, 43,0; előre meghatározott Hodges-Lehmann-módszer) (átlagosan 23 m, 95%-os CI: -2,4, 47,8) a bozentán mellett 40 mg tadalafilt szedő betegeknél ($n=39$), és 39 méter ($p < 0,01$, 95%-os CI: 13,0, 66,0; előre meghatározott Hodges-Lehmann-módszer) (átlagosan 44 m, 95%-os CI: 19,7, 69,0) a tadalafil monoterápiában részesülő betegeknél ($n=37$).

A WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban a 16. hétre javulást mutató betegek aránya hasonló volt a 40 mg-os tadalafil- és a placebo csoportban (23% vs. 21%). A klinikai állapotromlás incidenciája a 16. héten a 40 mg tadalafillal kezelt betegeknél (5%; 79-ből 4 betegnél) kisebb volt, mint a placebo csoportban (16%; 82-ből 13 betegnél). A Borg-féle dyspnoe-score változása mind a placebo-, mind a 40 mg-os tadalafil-csoportban csekély volt, és nem volt szignifikáns.

Ezenfelül a 40 mg tadalafil adása mellett javulást figyeltek meg a placebohoz képest az SF-36 kérdőív fizikális funkcióra, a fizikális problémák miatti funkciókorlátozottságra (role-physical), a testi fájdalomra, az általános egészségi állapotra, a vitalitásra és a szociális funkcióra vonatkozó területein. Nem észleltek javulást az SF-36 kérdőív emocionális funkcióra és mentális egészségre vonatkozó területein. A placebohoz viszonyítva javulást figyeltek meg 40 mg tadalafil-kezelés mellett a mobilitás, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/diszkomfort, szorongás/depresszió komponensekből összetevődő EuroQol (EQ-5D) US és UK indexpontszámok és a vizuális analóg skála (VAS) vonatkozásában.

A cardiopulmonalis hemodinamikát 93 betegnél vizsgálták. A 40 mg tadalafil növelte a perctérfogatot (0,6 l/perc) és csökkentette a pulmonalis artériás nyomást (-4,3 Hgmm) és a pulmonalis vascularis rezisztenciát ($-209 \text{ dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$) a kiindulási értékhez képest ($p < 0,05$). A post hoc analízisek azonban kimutatták, hogy a 40 mg tadalafil hatására a kiindulási értékhez képest a cardiopulmonalis hemodinamikai paraméterekben bekövetkezett változások nem tértek el jelentős mértékben a placebo mellett észleltektől.

Tartós kezelés

A placebokontrollos vizsgálatból 357 beteg lépett be a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésébe. Közülük 311 beteg legalább 6 hónapig és 293 egy évig részesült tadalafil-kezelésben (medián expozíció 365 nap; tartomány 2 nap – 415 nap). Azok között a betegek között, akikről az adatok származnak, az 1-éves túlélés aránya 96,4%. Ezenfelül a 6 perces járástávolság és a WHO funkcionális beosztás szerinti állapot az egy évig tadalafillal kezeltéknél stabilnak tűnt.

A placebo csoporthoz képest 20 mg tadalafil alkalmazásakor egészséges egyéneknél nem találtak jelentős eltérést a fekvő és álló helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás értékekben (átlagos maximális csökkenés 1,6/0,8 Hgmm, illetve 0,2/4,6 Hgmm) és a szívfrekvenciában.

A tadalafil látásra gyakorolt hatását felmérő vizsgálat során a Farnsworth-Munsell 100 színárnyalat teszt alkalmazásával nem észlelték a színek megkülönböztetésének (kék/zöld) csökkenését. Ez az eredmény összhangban van azzal, hogy a tadalafil affinitása a PDE-6-hoz csupán kismértékű a PDE-5-tel összehasonlítva. A klinikai vizsgálatok során ritkán jelezték a színlátás változását ($< 0,1\%$).

Három vizsgálatot végeztek férfiaknál a tadalafil spermatogenesisre gyakorolt esetleges hatásának felmérésére, 10 mg (egy 6 hónapos vizsgálat), ill. 20 mg (egy 6 hónapos és egy 9 hónapos vizsgálat) napi alkalmazásával. Két vizsgálatban észlelték a spermiumok számának és koncentrációjának csökkenését a tadalafil kezeléssel összefüggésben, melynek valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Ezeket a hatásokat nem kísérték egyéb paraméterek, mint a motilitás, morfológia és FSH változásai.

Gyermekek és serdülők

Pulmonalis artériás hypertonia gyermekeknél és serdülőknél

Összesen 35 PAH-ban szenvedő, 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermeket és serdülőt kezeltek egy kétperiódusos „add-on” (a beteg aktuális endothelinreceptor-antagonista-kezelése mellé adott tadalafillal végzett) vizsgálatban (H6D-MC-LVHV) a tadalafil hatásosságának, biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelése céljából. A 6 hónapos kettős vak periódusban (1. periódus) 17 beteg kapott tadalafilt, 18 beteg pedig placebót.

A tadalafil dózist a beteg szűrőviziten megállapított testtömege alapján határozták meg. A betegek többsége (25 fő [71,4%]) 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű volt és 40 mg tadalafilt kapott, míg a többiek (10 fő [28,6%]) 25 kg vagy annál nagyobb, de 40 kg-nál kisebb testtömegűek voltak, és 20 mg tadalafilt kaptak. Ebben a vizsgálatban 16 fiú és 19 lány vett részt; a teljes betegcsoport medián életkora 14,2 év volt (6,2–17,9 évesek). 6 évesnél fiatalabb betegeket nem vontak be a vizsgálatba. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (74,3%) volt, illetve congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt helyreállítása után fennálló vagy visszatérő pulmonalis hypertóniával járó PAH (25,7%) volt. A betegek többsége a WHO szerinti II. funkcionális stádiumba volt sorolható (80%).

Az 1. periódus elsődleges célja a tadalafil hatásosságának értékelése volt a placebóval összehasonlítva a 6MWD javulásában a kiindulási értéktől a 24. hétig olyan 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegeknél, akik fejlődési szintjük alapján képesek voltak a 6MW teszt elvégzésre. Az elsődleges analízisben (ismételt mérések kevert modell, Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) a legkisebb négyzetek módszere szerint a 6MWD átlagos változása (standard hiba: SE) a kiindulási értéktől a 24. hétig 60 (SE: 20,4) méter volt a tadalafil, és 37 (SE: 20,8) méter volt a placebo esetében.

Ezenfelül a 2 éves és annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy expozíció-válasz (*exposure-response*, ER) modellt használtak a 6MWD előrejelzésére, amely a 20 vagy 40 mg-os napi adagokat követő gyermekkori expozíció alapján készült, egy populációs farmakokinetikai modell és egy megalapozott felnőtt ER-modell segítségével becsülve (H6D-MC-LVGY). A modell hasonló választ mutatott a modell által előre jelzett és a ténylegesen megfigyelt 6MWD között a H6D-MC-LVHV vizsgálatban a 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülők esetén.

Az 1. periódusban egyik kezelési csoportban sem volt klinikai állapotromlásra vonatkozó megerősített eset. Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest a 24. hétre javulás következett be a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban, a tadalafil-csoportban 40%, míg a placebocsoportban 20% volt. Ezen túlmenően a lehetséges hatásosságban pozitív trend volt megfigyelhető a tadalafil-csoportban a placebocsoportéhoz képest az olyan mérésekben, mint az NT-Pro-BNP (különbség a kezelések között: -127,4; 95%-os CI: -247,05; -7,80), az echokardiográfiás paraméterek (atricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása: különbség a kezelések között: 0,43; 95%-os CI: 0,14; 0,71; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,40; 95%-os CI: -0,87; 0,07; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,17; 95%-os CI: -0,43; 0,09; pericardialis folyadékgyülemet 2 betegnél jelentettek a placebocsoportból, és egynél sem a tadalafil-csoportból), valamint a klinikai globális összbemérés-javulásskála (CGI-I) (a tadalafil-csoportban 64,3%-os, a placebocsoportban 46,7%-os javulás).

A hosszú távú kiterjesztés adatai

A placebokontrollos vizsgálatból (H6D-MC-LVHV) összesen 32 beteg kezdte meg a nyílt elrendezésű, 2 éves kiterjesztett időszakot (2. periódus), amely során minden beteg a testtömegcsoportjának megfelelő tadalafil-adagot kapott. A 2. periódus elsődleges célja a tadalafil hosszú távú biztonságosságának értékelése volt.

Összesen 26 beteg fejezte be az utánkövetést, és ez idő alatt nem találtak új biztonságossági szignálokat. Klinikai állapotromlás 5 betegnél volt tapasztalható; 1 betegnél fordult elő új tünetként ájulás, 2 betegnél emelni kellett az endothelinreceptor-antagonista adagját, 1 betegnél új PAH-

specifikus kiegészítő terápia hozzáadására volt szükség, és 1 beteg került kórházba a PAH progressziója miatt. A 2. periódus végére a betegek többségénél a WHO szerinti funkcionális stádium megtartott volt vagy javult.

Farmakodinámiás hatások 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél

Mivel a 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a farmakodinamiai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, illetve nincs megfelelő és jóváhagyott klinikai végpont, ezért a hatásosságot ebben a populációban a felnőttkori hatásos dózistartománynak megfelelő expozíció alapján extrapolálják.

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a tadalafil adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták.

Duchenne-féle izomsorvadás

Duchenne-féle izomsorvadásban (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) szenvedő gyermekekkel és serdülőkkel egyetlen vizsgálatot folytattak le, melyben a hatásosság nem nyert bizonyítást. A randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos elrendezésű, 3-karú vizsgálatot a tadalafillal 331 fő, 7 - 14 éves, DMD-ben szenvedő fiúnál végezték, akik egyidejűleg kortikoszteroid-kezelésben is részesültek. A vizsgálat részét képezte egy 48 hetes kettős vak időszak, melyben a betegeket napi 0,3 mg/ttkg tadalafilra, 0,6 mg/ttkg tadalafilra vagy placebóra randomizálták. A tadalafil nem bizonyult hatásosnak a járás romlásának lassításában, melyet elsődleges végpontként a 6 perces járástávolsággal (6MWD) mértek: 6MWD a legkisebb négyzetek (LS) átlagos változása a 48. héten - 51 méter (m) volt a placebocsoportban, míg a 0,3 mg/ttkg-os tadalafil-csoportban -64,7 m, ($p = 0,307$), a 0,6 mg/ttkg-os tadalafil csoportban pedig -59,1 m ($p = 0,538$). A hatásosságot az ebben a vizsgálatban lefolytatott másodlagos értékelések egyike sem támasztotta alá. A vizsgálat teljes biztonságossági eredményei összességében konzisztensek voltak a tadalafil ismert biztonságossági profiljával, illetve a DMD-ben szenvedő, kortikoszteroiddal kezelt gyermekeknél és serdülőknél várható nemkívánatos hatásokkal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tadalafil tablettá és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalens az $AUC_{0-\infty}$ alapján éhgyomri állapotban. A belsőleges szuszpenzió t_{max} -értéke körülbelül 1 órával nagyobb, mint a tablettáé, azonban ez a különbség nem tekinthető klinikailag relevánsnak. Míg a tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni, a belsőleges szuszpenziót éhgyomorra, étkezés előtt legalább 1 órával vagy étkezés után 2 órával kell bevenni.

Felszívódás

A tadalafil az orális bevételt követően azonnal felszívódik, az átlagos maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a bevételt követően 4 óra medián időtartam elteltével alakul ki. A farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy az $AUC_{0-\infty}$ alapján a tadalafil tablettá és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalensek. Az orálisan alkalmazott tadalafil abszolút biohasznosulásra nincs adat.

A tadalafil filmtabletta felszívódásának sebességét és mértékét az étkezés nem befolyásolja, ezért a tadalafil tablettá étkezéskor vagy attól függetlenül is bevehető. Az étkezés hatását a tadalafil belsőleges szuszpenzió felszívódásának sebességére és mértékére nem vizsgálták; ezért a tadalafil szuszpenziót éhgyomorra kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után. Az adagolás időzítése (egyszeri 10 mg-os adag alkalmazása reggel vagy este) nem befolyásolja klinikailag releváns módon a felszívódás sebességét és mértékét. A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő vizsgálatok során a gyermekeket és serdülőket az étkezéstől függetlenül biztonságossági aggályok nélkül kezelték tadalafillal.

Eloszlás

Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban kb. 77 l, mely arra utal, hogy a tadalafil eloszlik a szövetekben. Terápiás koncentrációk mellett a tadalafil 94%-a kötődik plazmafehérjékhez.

Csökkent veseműködés nem befolyásolja a fehérjekötődést.

Az alkalmazott adag kevesebb mint 0,0005%-a volt kimutatható egészséges önkéntesek spermájában.

Biotranszformáció

A tadalafilt elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 izoenzim metabolizálja. A fő keringő metabolit a metilkatekol-glükuronid. A metabolit PDE-5-re való hatásának erőssége legfeljebb 13 000-ed része a tadalafilénak, ezért a megfigyelt metabolitkoncentráció mellett várhatóan nincs klinikai aktivitása.

Elimináció

Egészséges alanyoknál a tadalafil átlagos orális clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban 3,4 l/óra, az átlagos terminalis felezési idő 16 óra. A tadalafil elsősorban inaktív metabolitok formájában, főként a széklettel (a dózis kb. 61%-a), és kisebb mértékben a vizelettel (a dózis kb. 36%-a) ürül.

Linearitás/nonlinearitás

Egészséges alanyoknál a 2,5–20 mg dózistartományban a tadalafil-expozíció (AUC) az adaggal arányosan nő. 20 és 40 mg között az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg. 20 mg és 40 mg tadalafil napi egyszeri adagolása mellett a dinamikus egyensúlyi állapotbeli plazmakoncentráció 5 napon belül alakul ki, és az expozíció 1,5-szerese az egyetlen adag után mérhetőnek.

Populációs farmakokinetika

Azoknál a pulmonalis hypertóniás betegeknél, akik nem részesültek egyidejű bozentán-kezelésben, az átlagos tadalafil-expozíció 40 mg alkalmazása után, dinamikus egyensúlyi állapotban 26%-kal nagyobb volt, mint az egészséges önkénteseknél. A C_{max} -értékekben nem voltak klinikailag jelentős különbségek az egészséges önkénteseknél mértékhez képest. Az eredmények arra utalnak, hogy pulmonalis hypertonia esetén a tadalafil-clearance kisebb az egészséges önkéntesekénél.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Egészséges idős egyéneknél (65 évesek vagy annál idősebbek), a tadalafil orális clearance-e alacsonyabb, ami 10 mg-os adag esetén 25%-kal magasabb AUC értéket eredményez, mint 19-45 éveseknél. Ez az eltérés klinikailag nem szignifikáns és nem indokolja az adagolás módosítását

Vesekárosodás

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során enyhe (kreatinin-clearance 51-80 ml/perc) vagy közepesen súlyos (kreatinin-clearance 31-50 ml/perc) vesekárosodásban, illetve dialíziskezelést igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál egyszeri (5-20 mg) dózis tadalafil bevételét követően a tadalafil expozíciója (AUC-értéke) megközelítőleg kétszeres volt az egészségesekhez képest. Hemodialízis esetén a C_{max} 41%-kal magasabb volt, mint egészséges alanyoknál.

A hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint mivel a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A és B stádium) 10 mg-os adag alkalmazását követően a tadalafil expozíciója (AUC) hasonló az egészséges egyénekéhez. Amennyiben a kezelőorvos tadalafilt ír fel, gondosan mérlegelnie kell az egyéni haszon/kockázat arányt. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében 10 mg tadalafilnál nagyobb dózis alkalmazásáról nincs adat.

Súlyos májcirrhosisban szenvedőknél (Child–Pugh C stádium) nem végeztek vizsgálatokat, ezért a tadalafil adagolása nem javasolt ennek a betegcsoportnak.

Diabetesben szenvedő betegek

A diabeteses betegeknek a tadalafil AUC értéke 10 mg-os adag után kb. 19%-kal alacsonyabb, mint az egészséges alanyoknál. Ez az eltérés nem indokolja a dózismódosítást.

Rassz

A farmakokinetikai vizsgálatokban különböző etnikai csoportokba tartozó személyek és betegek vettek részt, és nem állapítottak meg eltéréseket a tadalafilra jellemző expozícióban. Dózismódosítás nem indokolt.

Nem

Egészséges nők és férfiak egy vagy többszörös adaggal történő tadalafil-kezelésekor nem figyelték meg az expozíció klinikai jelentőségű eltérését. Dózismódosítás nem indokolt.

Gyermekek és serdülők

A 36 fő, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő adatai alapján a testtömeg nem volt hatással a tadalafil-clearance-re; az AUC-értékek gyermekeknek és serdülőknek minden testtömegcsoportban hasonlóak voltak, mint az azonos adaggal kezelt felnőtt betegek esetében. Gyermekeknek a testtömeg a csúcsexpozíció előrejelző tényezőjének bizonyult; a testtömeg ezen hatása miatt a 2 éves vagy annál idősebb és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében az adag napi 20 mg, és a C_{max} várhatóan hasonló lesz, mint a napi 40 mg-ot szedő 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők esetében. A tabletta gyógyszerforma t_{max} -értéke a becslések szerint körülbelül 4 óra volt, és független volt a testtömegtől. A tadalafil felezési idejének értékeit a 10 kg és 80 kg testtömeg közötti tartományban 13,6–24,2 órára becsülték, és nem mutattak klinikailag releváns különbségeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál és egereknél 1000 mg/ttkg/nap maximális adagolás mellett teratogenitásra, embriotoxicitásra vagy foetotoxicitásra utaló jelet nem észleltek. Egy, patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat során a megfigyelhető hatást még nem okozó dózis 30 mg/ttkg/nap volt. Ennél az adagolásnál a szabad hatóanyag vemhes patkányoknál mért AUC-értéke kb. 18-szorosa volt a 20 mg adag mellett mért humán AUC-értéknek.

Hím és nőstény patkányoknál nem károsodott a fertilitás. A tadalafillal kezelt kutyák esetében a 6-12 hónapon keresztül 25 mg/ttkg/nap és ezt meghaladó adagok (melyek az egyszeri 20 mg-os adagot követően embereknél mért expozíció legalább háromszorosát [3,7-18,6-szeresét] eredményezik) mellett a tubulus seminiferus epitheliumában regressio alakult ki, mely néhány kutya esetében csökkentette a spermatogenezist. Lásd 5.1 pont.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

povidon (K-25)
nátrium-lauril-szulfát
poloxamer 188
vízmentes laktóz

mikrokristályos cellulóz (PH 101)
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

laktóz-monohidrát
hipromellóz (2910/15 mPa·s) (E464)
titán-dioxid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

25 db és 56 db filmtabletta PVC/PE/PVdC–alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

28 × 1 és 56 × 1 db filmtabletta adagonként perforált PVC/PE/PVdC–alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. január 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. november 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártójának neve és címe

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Magyarország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talmanco 20 mg filmtabletta
tadalafil

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 mg tadalafil filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
28 x 1 filmtabletta
56 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Talmanco 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Talmanco 20 mg filmtabletta
tadalafil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viartis Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Talmanco 20 mg filmtabletta tadalafil

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Talmanco és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Talmanco alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Talmanco-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Talmanco-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Talmanco és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Talmanco a tadalafil nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Talmanco-t a pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) kezelésére használják felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Az 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) gátlók csoportjába tartozik, amelyek hatásuk révén segítik a tüdőerek kitágulását, ezáltal javítják a tüdőbe irányuló véráramlást. Ennek eredményeként javítják a fizikai terhelhetőséget.

2. Tudnivalók a Talmanco alkalmazása előtt

Ne szedje a Talmanco-t

- ha allergiás a tadalafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bármilyen nitrát hatóanyagú készítményt például a mellkasi fájdalom kezelésére használt amil-nitrit tartalmú készítményt szed. A Talmanco fokozza e gyógyszerek hatását. Ha bármilyen nitrát-készítményt szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, közölje kezelőorvosával.
- ha valaha előfordult Önnél látásvesztés – a „szem sztrókjának” nevezett állapot (úgynevezett nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia - NAION) miatt.
- ha 3 hónapon belül szívrohamra volt
- ha alacsony vérnyomása van.
- ha riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériás hipertónia (a tüdők ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdők ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE-5-gátlók, mint a Talmanco, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha fennáll Önnél:

- a pulmonális artériás hipertónián kívül bármilyen más szívbetegség;
- vérnyomásprobléma;
- bármilyen örökletes szembetegség;
- a vörösvértestek rendellenessége (sarlósejtes vérszegénység);
- csontvelődaganat (mielóma multiplex);
- a vörösvértestek rosszindulatú betegsége (leukémia);
- a húgyúti bármilyen elváltozása, vagy nem kívánt, illetve 4 óránál hosszabb ideig tartó merevedés;
- súlyos májbetegség;
- súlyos vesebetegség.

Ha látása hirtelen romlik, vagy látásvesztést tapasztal, vagy a látása torzul, elhomályosodik a Talmanco szedése közben, hagyja abba a Talmanco szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Néhány, talalafilt szedő betegnél halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés előfordulását figyelték meg. Bár nem ismert, hogy ez az esemény közvetlen kapcsolatban áll-e a talalafil alkalmazásával, ha hallása romlik vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek és serdülők

A talalafil alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem ajánlott a pulmonális artériás hipertónia kezelésére, mivel a gyógyszer ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Talmanco

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

NE szedje be a tablettákat, ha már szed nitrátokat.

A Talmanco befolyásolhat bizonyos gyógyszereket vagy azok befolyásolhatják a Talmanco hatását. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön az alábbiak közül bármelyiket szedi:

- bozentán (a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazott másik gyógyszer);
- nitrátok (mellkasi fájdalom esetén);
- a magas vérnyomás vagy prosztataproblémák kezelésére alkalmazott alfa-blokkolók;
- riociguát;
- rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére);
- ketokonazol tabletták (gombás fertőzések kezelésére);
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére);
- a merevedési zavar kezelésére szolgáló tabletták (PDE-5-gátlók).

Az alkohol hatása a Talmanco-ra

Az alkoholfogyasztás átmenetileg csökkentheti a vérnyomást. Ha Talmanco-t vett be vagy azt szándékozik bevenni, kerülje a túlzott alkoholfogyasztást (5 egység alkohol felett), mivel emiatt nőhet a felálláskor fellépő szédülés kockázata.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség esetén ne szedje ezt a gyógyszert, kivéve, ha az feltétlenül szükséges és megbeszélte kezelőorvosával.

A gyógyszer szedésének ideje alatt ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a hatóanyag bejut-e az emberi anyatejbe. Terhesség vagy szoptatás idején beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

Kutyák kezelésekor a hímivarsejtek termelése csökkent a herékben. Néhány férfinél észleltek hímivarsejtszám-csökkenést. Nem valószínű, hogy ez a hatás a termékenység elvesztéséhez vezet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Szédülésről beszámoltak. Gondosan ellenőrizze, hogyan reagál erre a gyógyszerre, mielőtt gépjárművet vezetne vagy bármilyen gépet kezelne.

A Talmanco laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette arra, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Talmanco-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Talmanco 20 mg-os tablettá formájában kapható. A tablettákat egészben, egy pohár vízzel vegye be. A tablettá bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Pulmonális artériás hipertónia felnőtteknél

A **szokásos adag** két 20 mg-os tablettá, naponta egyszer. Mindkét tablettát egyidőben kell bevennie, egyiket a másik után. Ha Önnek enyhe vagy közepesen súlyos májbetegsége- vagy vesebetegsége van, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak egy 20 mg-os tablettát vegyen be.

Pulmonális artériás hipertónia legalább 40 kg-os (és 2 éves vagy annál idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

Az ajánlott adag két 20 mg-os tablettá, naponta egyszer. Mindkét tablettát egyidőben kell bevennie, egyiket a másik után. Ha a gyermek vagy serdülő enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak egy 20 mg-os tablettát vegyen be.

Pulmonális artériás hipertónia 40 kg-nál kisebb testtömegű (és 2 éves vagy annál idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

Az ajánlott adag egy 20 mg-os tablettá, naponta egyszer. Ha a gyermek vagy serdülő enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak 10 mg-ot vegyen be.

A gyógyszer egyéb gyógyszerformái megfelelőbbek lehetnek gyermekek számára; kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha az előírtnál több Talmanco-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba, és vigye magával a gyógyszert vagy a csomagolást. Bármelyik, a 4. pontban leírt mellékhatást észlelheti.

Ha elfelejtette bevenni a Talmanco-t

Vegye be az adagot, amint eszébe jut, ha ez 8 órán belül van az esedékes időponthoz képest. Ne vegyen be kétszeres adagot a kimaradt adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Talmanco szedését

A gyógyszer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a hatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakció, beleértve a bőrkíütést.
- mellkasi fájdalom – ne vegyen be nitrát-készítményt, hanem azonnal forduljon orvoshoz.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- priapizmus, hosszasan fennálló és esetleg fájdalmas merevedés e gyógyszer bevitelét követően. Amennyiben 4 órán túl fennálló folyamatos merevedést észlel, azonnal forduljon orvoshoz.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hirtelen látásvesztés

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés

Egyéb jelentett mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- kipirulás, orrdugulás és váladékpangás a melléküregekben
- hányinger, emésztési zavar (beleértve a hasi fájdalmat és kellemetlen érzést)
- izomfájdalom, hátfájás és végtagfájdalom (beleértve a kellemetlen érzést a végtagokban)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- homályos látás
- alacsony vérnyomás
- orrvérzés
- hányás
- fokozott vagy kóros méhvérvzés
- az arc feldagadása
- a savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux)
- migrén
- szabálytalan szívverés
- ájulás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- görcsrohamok
- átmeneti emlékezetkiesés
- csalánkiütés
- fokozott verejtékezés
- hímveszövérzés
- vér jelenléte az ondóban és/vagy a vizeletben
- magas vérnyomás
- szapora szívverés
- hirtelen szívhalál
- fülzúgás

A **PDE-5-gátlókat** férfiaknál a merevedési zavar kezelésére is alkalmazzák. Néhány ritkán jelentett (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatás:

- Az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, átmeneti vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés és súlyos allergiás reakció, mely az arc és a torok duzzanatát okozza. Hirtelen kialakuló halláscsökkenésről vagy hallásvesztésről is beszámoltak.

Bizonyos mellékhatásokat a merevedési zavar miatt tadalafillal kezelt férfiak körében észleltek. A pulmonális artériás hipertónia klinikai vizsgálataiban ezek a mellékhatások nem fordultak elő, ezért gyakoriságuk **nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szemhéjduzzanat, szemfájdalom, szemvörösség, szívroham és sztrók.

Néhány olyan egyéb ritka mellékhatásról számoltak be tadalafilt szedő férfiaknál, melyeket nem észleltek a klinikai vizsgálatok során. Ezek közé tartozik:

- torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés (gyakorisága „nem ismert”)

A szapora szívverésről, szabálytalan szívverésről, szívrohamról, sztrókról beszámoló, illetve hirtelen szívhalálban elhunyt férfiak többségének, de nem mindegyikének a tadalafil szedése előtt már voltak szívproblémái. Nem dönthető el, hogy ezek a mellékhatások közvetlen kapcsolatban voltak-e a tadalafil alkalmazásával.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Talmanco-t tárolni?

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Talmanco?

- A készítmény hatóanyaga a tadalafil. 20 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.
- A tablettamagban található egyéb összetevők: povidon, nátrium-lauril-szulfát, poloxamer 188, vízmentes laktóz (lásd a 2. pontban az “A Talmanco laktózt és nátriumot tartalmaz” részt), mikrokristályos cellulóz (PH 101), kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát. A filmbevonat összetevői: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontban az “A Talmanco laktózt és nátriumot tartalmaz” részt), hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171) és triacetin.

Milyen a Talmanco külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A gyógyszer fehér, filmbevonatú, kerek, domború, metszett szélű tablettá, egyik oldalán “M”, a másikon “TA20” jelzéssel.

A gyógyszer 28 db vagy 56 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban és 28 × 1 vagy 56 × 1 tablettát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Magyarország

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32
(Sverige)

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00
(Sverige)

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.