

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Talmanco 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 237,9 mg af laktósa (234,5 mg sem vatnsfrír og 3,4 mg sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, filmuhúðuð, kringlótt, tvíkúpt tafla með skáskorinni brún (um það bil 10,7 mm í þvermál), merkt með „M“ á annarri hliðinni og „TA20“ á hinna hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III, til að bæta áreynslugetu (sjá kafla 5.1).

Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (idiopathic PAH) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefsæðasjúkdóma.

Börn

Meðferð hjá börnum 2 ára og eldri með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis lækni með reynslu af meðhöndlun lungnaslagæðaháþrýsings má hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 40 mg (tvær 20 mg filmuhúðaðar töflur) tekin einu sinni á dag.

Börn (2 ára til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar handa börnum einu sinni á dag, samkvæmt aldri og líkamsþyngd, eru sýndir hér fyrir neðan.

Aldur og/eða líkamsþyngd barns	Ráðlagður dagskammtur og skömmtunaráætlun
≥ 2 ára líkamsþyngd ≥ 40 kg líkamsþyngd < 40 kg	40 mg (tvær 20 mg töflur) einu sinni á dag 20 mg (ein 20 mg tafla eða 10 ml af mixtúru, 2 mg/ml af tadalafili*) einu sinni á dag

* Mixtúra er fánleg fyrir börn sem þurfa 20 mg og geta ekki gleypst töflur.

Engin gögn um lyfjahvörf eða verkun hjá sjúklingum < 2 ára liggja fyrir úr klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið sýnt fram á hvað eru viðeigandi skammtar af tadalafili handa börnum á aldrinum 6 mánaða til < 2 ára. Því er ekki ráðlagt að nota tadalafil handa þessum aldurshóp.

Skammtar sem frestast eða gleymast eða uppköst

Ef seinkun verður á gjöf tadalafils innan dagsins á að taka skammtinn án breytinga á síðari skömmtum. Sjúklingar eiga ekki að taka tvo skammta sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sjúklingar eiga ekki að taka annan skammt þó þeir kasti upp.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi er 20 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 40 mg einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli og verkun lyfsins. Notkun tadalafil er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum sem vega < 40 kg með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi er 10 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 20 mg, einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli og verkun lyfsins. Notkun tadalafil er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh Class A og B) má íhuga 20 mg einu sinni á dag sem upphafsskammt.

Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)

Íhuga má að gefa sjúklingum sem vega < 40 kg og eru með væga til miðlungs mikið skerta lifrastarfsemi upphafsskammt sem nemur 10 mg einu sinni á dag.

Fyrir sjúklinga á hvaða aldri sem er gildir að ef tadalafili er ávísað skal lækinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með mikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh Class C) tadalafil þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á tadalafili hjá þeim hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn (< 2 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skömmtun og verkun tadalafils hjá börnum < 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

Talmanco er til inntöku.

Gleypa á filmuhúðuðu töflurnar heilar með vatni, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brátt hjartadrep innan síðustu 90 daga.

Alvarlegur lágþrýstingur (<90/50 mm Hg).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að tadalafilef eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Talið er að það stafi af samanlögðum áhrifum nítrata og tadalafilefs á nitur oxíð/cGMP ferilinn. Þess vegna má ekki nota tadalafilef samhliða neinni tegund lífrænna nítrata. (Sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa PDE5 hemla (hemla á virkni fosfódiesterasa af tegund 5) að meðtöldu tadalafilefi samhliða guanýlatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun PDE5 hemla eða ekki (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta- og æðasjúkdómar

Eftirfarandi sjúklingahópar með hjarta og æðasjúkdóma voru ekki með í klínískum rannsóknum á PAH.

- Sjúklingar með klínískt alvarlega sjúkdóma í ósæðar og mýtrallokum.
- Sjúklingar með gollurhússþröng
- Sjúklingar með hjartabilun
- Sjúklingar með marktæka vanstarfssemi vinstri slegils
- Sjúklingar með lífshættulegar hjartsláttartruflanir
- Sjúklingar með kransæðasjúkdóma með einkennum
- Sjúklingar með háþrýsting sem hafa ekki svarað meðferð.

Notkun tadalafilefs er ekki ráðlögð fyrir þessa sjúklingahópa þar sem engar upplýsingar um öryggi lyfsins liggja fyrir.

Ástand hjarta og æðakerfis hjá sjúklingum með þrengingu í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)) getur versnað marktækt við notkun lyfja sem víkka æðar í lungum. Þar sem engin gögn eru til um notkun tadalafilefs hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum sjúklingahópi. Ef einkenni um lungnabjúg koma upp meðan á notkun tadalafilefs stendur skal íhuga hvort þrenging í lungnabláæðum sé til staðar.

Tadalafilef hefur æðavíkkandi áhrif sem getur leitt til skammvinnrar lækkunar á blóðþrýstingi. Læknar ættu að íhuga vandlega hvort líðan sjúklinga þeirra versni vegna æðavíkkandi áhrifa ef þeir eru með undirliggjandi sjúkdóma eins og alvarlega útstreymishindrun í vinstri slegli, vökvatap (fluid depletion) eða lágþrýsting eða með lágþrýsting í hvíld vegna truflunar í ósjálfráða taugakerfinu.

Sumir sjúklingar, sem fá samhliða gjöf tadalafils ásamt alfa₁ blokka, geta fengið lágþrýsting með einkennum (sjá kafla 4.5). Þess vegna er ekki mælt með því að tadalafil sé gefið samhliða doxazósíni.

Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu, þ.m.t. miðlægum vessandi æðu- og sjónukvilla (central serous chorioretinopathy, CSCR), og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafils og annarra PDE5 hemla. Flest tilvik miðlægs vessandi æðu- og sjónukvilla gengu til baka af sjálfu sér eftir að notkun tadalafils var hætt. Varðandi framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu bendir greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafil eða öðrum PDE5 hemlum. Þar sem þetta getur átt við um alla sjúklinga sem eru útsettir fyrir tadalafil, skal ráðleggja sjúklingum að hætta að taka tadalafil og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu, minnkun sjónskerpu og/eða sjónbrenglun (visual distortion) (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu þar með talið sjónfreknur voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum og því er ekki mælt með notkun lyfsins handa þessum sjúklingum.

Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

Greint hefur verið frá skyndilegu heyrnartapi eftir notkun tadalafils. Þó aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum þessara tilvika (svo sem aldur, sykursýki, háþrýstingur og saga um heyrnartap) á að ráðleggja sjúklingum að hætta að taka tadalafil og leita tafarlaust til læknis ef þeir finna fyrir skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnartapi.

Skert nýrna- og lifrastarfssemi

Ekki er mælt með notkun tadalafils fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfssemi vegna þess að þá er aukin útsetning fyrir taldaflí (AUC), klínísk reynsla takmörkuð og útskilnaður með blóðskilun enginn.

Sjúklingar með skorpulífur (mikið skerta lifrastarfssemi (Child-Pugh Class C)) hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun tadalafils.

Langvarandi stinning og afmyndaður getnaðarlimur

Tilkynnt hefur verið um langvarandi stinningu hjá mönnum sem eru meðhöndlaðir með PDE5 hemlum. Sjúklingar sem fá stinningu sem varir í 4 klst. eða lengur skal ráðlagt að leita samstundis eftir aðstoð læknis. Sé langvinn stinning ekki meðhöndluð strax, geta vefir í getnaðarlim skemmst, sem getur valdið varanlegu getuleysi.

Tadalafil skal notað með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu getnaðarlims (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Notkun með CYP3A4 örvmum eða hemlum

Ekki er mælt með notkun tadalafils hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 örva eins og rifampicin að staðaldri (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun tadalafils hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 hemla eins og t.d. ketókonazól, ritonavir (sjá kafla 4.5).

Meðferð við rístruflunum

Öryggi og verkun af samhliða gjöf með tadalafil og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum hefur ekki verið rannsökuð. Upplýsa skal sjúklinga um að ekki skuli taka tadalafil með þessum lyfjum.

Prostacyclin og hliðstæð lyf

Verkun og öryggi tadalafil gefið samhliða prostacyclini eða hliðstæðum lyfjum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum samanburðarrannsóknum. Þar af leiðandi er varúðar þörf við samhliða lyfjagjöf.

Bosentan

Ekki hefur endanlega verið sýnt fram á verkun tadalafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bosentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Hjálparefni með þekkta verkun

Talmanco töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á tadalafil

Cytókróm P450 hemlar

Azól sveppalyf (t.d. ketókónazól)

Ketókónazól (200 mg daglega) tvöfaldaði útsetningu (AUC) fyrir tadalafili (10 mg) í stökum skammti og jók C_{max} um 15% samanborið við AUC og C_{max} þegar tadalafil var gefið eitt sér.

Ketókónazól (400 mg daglega) fjórfaldaði útsetningu (AUC) tadalafils í stökum skammti (20 mg) og jók C_{max} um 22%.

Próteasa hemlar (t.d. ritonavír)

Ritonavír (200 mg tvisvar á dag), sem hemur CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, tvöfaldaði útsetningu (AUC) eftir stakan skammt af tadalafili (20 mg) en hafði engin áhrif á C_{max} . Ritonavír (500 mg eða 600 mg tvisvar á dag) jók útsetningu (AUC) um 32% eftir stakan skammt af tadalafili (20 mg) og lækkaði C_{max} um 30%.

Cytókróm P450 örvar

Æðapels -viðtaka 1 hemill (t.d. bosentan)

Bosentan (125 mg tvisar á dag), hvarfefni fyrir CYP2C9 og CYP3A4 og miðlungs örvi fyrir CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19, minnkaði almenna útsetningu fyrir tadalafil (40 mg einu sinni á dag) um 42% og C_{max} um 27% í kjölfar endurtekinna samhliða lyfjagjafa. Verkun tadalafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bosentan meðferð hefur ekki enn verið endanlega staðfest (sjá kafla 4.4. og 5.1). Tadalafil hafði ekki áhrif á útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir bosentan eða hvarfefnum þess.

Öryggi og verkun samhliða meðferðar með tadalafil og annarra æðapels- viðtaka-1 hemla hefur ekki verið rannsökuð.

Lyf gegn mýcóbakteríum (t.d. rifampicín)

Rifampicín (600 mg á dag) sem örvar CYP3A4 minnkaði AUC tadalafils um 88% og C_{max} um 46% samanborið við AUC og C_{max} gildi þegar tadalafil er gefið eitt sér (10 mg).

Áhrif tadafils á önnur lyf

Nítröt

Tadafil (5, 10 og 20 mg) jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Milliverkunin varði í meira en 24 klst. og ekki varð vart við þessa milliverkun 48 klst. eftir töku síðasta tadafil skammts. Því má ekki gefa tadafil samhliða neinum lífrænum nítrötum (sjá kafla 4.3).

Blóðþrýstingslækkandi lyf (þar með taldir kalsíumgangar lokar)

Samhliða gjöf af doxazósíni (4 mg og 8 mg á dag) og tadafil (5 mg á dag og 20 mg sem stakur skammtur) eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfa blokka. Áhrifin vara að minnsta kosti í 12 klst. og geta verið með einkennum, þar með talið yfirliði. Því er ekki mælt með slíkri samhliða meðferð (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru á takmörkuðum hópi heilbrigðra sjálfboðaliða var ekki tilkynnt um þessi áhrif við notkun á alfuzósíni eða tamsúlosíni.

Í lyfjafræðirannsóknum var kannað hvort tadafil yki blóðþrýstingslækkandi áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja. Helstu flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja voru rannsakaðir annaðhvort sem einlyfjameðferð eða samsett meðferð. Meiri lækkun blóðþrýstings kom fram hjá einstaklingum í rannsókninni sem voru á fleiri en einu háþrýstingslyfi og ekki hafði náðst góð stjórn á háþrýstingnum samanborið við þá einstaklinga í rannsókninni þar sem náðst hafði góð blóðþrýstingsstjórn, en hjá þeim var blóðþrýstingslækkunin lítil og svipuð því sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadafil 20 mg samhliða meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur valdið blóðþrýstingslækkun, sem er venjulega væg og hefur líklega engin klínískt áhrif (undantekning doxazósín – sjá hér að ofan).

Ríokígúat

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða ríokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að ríokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota ríokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu tadafil (sjá kafla 4.3).

CYP1A2 hvarfefni (t.d. teófýllín)

Þegar tadafil 10 mg var gefið samhliða teófýllíni (ósértækur fosfódiesterasa hemill) í rannsókn á lyfhrifum, fannst engin milliverkun við lyfjahvörf. Einungis varð vart við væga aukningu á hjartsláttarhraða (3,5 slög á mínútu).

CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarín)

Tadafil (10 mg og 20 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu (AUC) S-warfaríns, eða R-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) og tadafil hafði engin áhrif á lengingu prótrombín tíma sem warfarín veldur.

Acetyl-salicýlsýra

Tadafil (10 mg og 20 mg) hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma sem acetyl-salicýlsýra veldur.

Hvarfefni fyrir P-glykóprótein (t.d. dígoxín)

Tadafil (40 mg einu sinni á dag) hafði engin klínísk áhrif á lyfhrif dígoxíns.

Getnaðarvarnartafla til inntöku

Við jafnvægi eykur tadafil (40 mg einu sinni á dag) útsetningu etínylestradíóls (AUC) um 26% og C_{max} um 70% samanborið við getnaðarvarnarlýf til inntöku gefið með lyfleysu. Ekki voru klínísk áhrif tadafils marktæk á levonorgestrel sem bendir til þess að áhrif etínylestradíóls sé tilkomið vegna hindrunar á sulfóneringu í þörmum af völdum tadafils. Klínísk mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Terbútalín

Búast má við svipaðri aukning á AUC og C_{max} og sést hefur hjá etínýlestradíóli með terbútalín lyfjagjöf til inntöku, líklega vegna á súlfóneringu í meltingarvegi af völdum tadalafils. Klínísk mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Áfengi

Samhliða gjöf tadalafils (10 mg eða 20 mg) hafði engin áhrif á þéttni áfengis í blóði. Auk þess fundust engar breytingar á þéttni tadalafils eftir samhliða notkun áfengis. Tadalafil (20 mg) jók ekki meðaltals blóðþrýstingslækkandi áhrif áfengis (0,7 g/kg eða um 180 ml af 40% áfengi [vodka] í 80 kg karlmann) en sumir einstaklingar urðu varir við stöðubundinn svima og réttstöðu blóðþrýstingslækkun. Tadalafil (10 mg) jók ekki áhrif áfengis á skilvitlega starfsemi.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætluð úthreinsun (CL/F) og áhrif bosentans á CL/F hjá börnum með svipuðum hætti og hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Ekki er talið nauðsynlegt að breyta skömmtum af tadalafili við notkun samhliða bosentani.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tadalafils á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er ekki ráðlegt að nota tadalafil á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Niðurstöður um lyfhrif/eiturverkanir úr dýrarannsóknum hafa sýnt að tadalafil skilst út í bróstamjól. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Tadalafil á ekki að nota á meðan brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif hafa sést hjá hundum sem gætu bent til þess að lyfið hafi áhrif á frjósemi. Tvær klínískar rannsóknir sem voru gerðar í kjölfarið benda til að þessi áhrif séu ólíkleg hjá mönnum, þó að fækkun sæðisfrumna hafi sést hjá sumum körlum (sjá kafla 5.1 og 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tadalafil hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima í lyfleysu- og tadalafilörmum klínískra rannsókna hafi verið svipuð, skulu sjúklingar vera meðvitandi um hvernig tadalafil verkar á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og komu fyrir hjá $\geq 10\%$ sjúklinga í meðferðarminum sem fékk 40 mg tadalafil voru höfuðverkur, ógleði, bakverkur, meltingarfæratruflanir, roði, vöðvaverkir, nefkoksþólg og verkir í útlimum. Þessar aukaverkanir voru skammvinnar og almennt vægar til miðlungs alvarlegar. Takmarkaðar upplýsingar eru um aukaverkanir hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

Í lykil samanburðarrannsókn með lyfleysu á tadalafil sem meðferð við PAH, tóku þátt 323 sjúklingar sem fengu meðferð með tadalafili í skömmtum frá 2,5 mg til 40 mg einu sinni á sólarhring og

82 sjúklingar sem fengu lyfleysu. Meðferðarlengd var 16 vikur. Heildartíðni meðferðarrofs vegna aukaverkana var lág (tadalafil 11%, lyfleysa 16%). Þrjúhundruð fimmtíu og sjö (357) sjúklingar sem luku lykilrannsókninni héldu áfram í langtíma framhaldsrannsókn. Skammtastærðirnar sem voru rannsakaðar voru 20 mg og 40 mg einu sinni á sólarhring.

Samantekt aukaverkana í töflu

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem tilkynntar voru meðan á samanburðarrannsókninni stóð á sjúklingum með PAH sem fengu meðferð með tadalafili. Í þessari töflu eru einnig talðar upp aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum og / eða eftir markaðssetningu tadalafils sem meðferð við stinningarvandamálum. Tíðni þessara aukaverkana hefur annaðhvort verið skilgreind sem „ekki þekkt“ þar sem ekki er hægt að áætla tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum með PAH eða skilgreind út frá upplýsingum fengnum úr lykil samanburðarrannsókninni með lyfleysu á tadalafili.

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<i>Ónæmiskerfi</i>				
	Ofnæmisviðbrögð ⁵			Ofsabjúgur
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur ⁶	Yfirlið Mígreni ⁵	Flog ⁵ Tímabundið minnisleysi ⁵		Heilablóðfall ² (þar með talin blæðingartilvik)
<i>Augu</i>				
	Þokusýn			Framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)) Æðaþrengingar í sjónhimnu Skert sjónsvið Miðlægur vessandi æðu- og sjónukvilli (central serous chorioretinopathy)
<i>Eyru og vöndarhús</i>				
		Eyrnasuð		Skyndilegt heyrnartap
<i>Hjarta</i>				
	Hjartsláttarónot ^{2, 5}	Skyndilegur hjartadauði ^{2, 5} Hraðtaktur ^{2, 5}		Hvikul hjartaöng, Óreglulegur sleglataktur Hjartadrep ²
<i>Æðar</i>				
Andlitsroði	Lágþrýstingur	Háþrýstingur		

<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
Nefkoksbólga (þar með talið nefstíflur, stíflaðar ennisholur, nefslímubólga)	Blóðnasir			
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Meltingartruflanir (þar með talið kviðverkir og óþægindi í kvið ³)	Uppköst, Bakflæði			
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Útbrot	Ofsakláði ⁵ , Ofsviti ⁵		Stevens-Johnson heilkenni, SkinNFLagnings-bólga
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				
Vöðvaverkur Bakverkur Verkir í útlimum (þar með talið óþægindi í útlimum)				
<i>Nýru og þvagfæri</i>				
		Blóðmiga		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
	Aukin blæðing frá legi ⁴	Sístaða reðurs ⁵ Reðurbæðing, Blóðsæði		Lengd stinning
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
	Þroti í andliti, Brjóstverkur ²			

- (1) Aukaverkanir sem ekki hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum og ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við rístruflunum með tadalafili eru taldar með.
- (2) Flestir þeirra sjúklinga sem fengu þessar aukaverkanir voru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum.
- (3) Skilgreiningar samkvæmt MedDRA eru meðal annarra óþægindi í kvið, verkir í kvið, verkir í neðri hluta kviðs, verkir í efri hluta kviðs og magaóþægindi.
- (4) Skilgreiningar sem ekki eru samkvæmt MedDRA eru meðal annarra óeðlilegar/miklar tíðablæðingar, sjúkdómar eins og asatíðir, millitíðablæðingar, asamillitíðablæðingar eða blæðingar frá leggöngum.
- (5) Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við rístruflunum með tadalafili eru taldar með og að auki er tíðni þeirra metin út frá einungis 1 eða 2 sjúklingum sem hafa fengið aukaverkunina í lykil samanburðarrannsókn með lyfleysu á tadalafili.
- (6) Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um er höfuðverkur. Höfuðverkur kemur oftast fyrir í upphafi meðferðar og dvínar með tímanum jafnvel þó meðferð sé haldið áfram.

Börn

Alls fékk 51 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2,5 til 17 ára, meðferð með tadalafili í klínískum rannsóknum (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Alls fékk 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, frá nýfæddum til < 18 ára, meðferð með tadalafili í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01). Tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana hjá börnum og unglingum eftir gjöf tadalafils voru með svipuðum hætti og hjá fullorðnum. Vegna mismunar á

hönnun rannsókna, stærð þýðis, kyni, aldursbili og skammtastærð eru niðurstöður varðandi öryggi úr þessum rannsóknum tilgreindar sérstaklega hér fyrir neðan.

Klínísk rannsókn hjá börnum með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV)

Í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 35 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting á aldrinum 6,2 til 17,9 ára (miðgildi aldurs var 14,2 ár) fengu alls 17 sjúklingar meðferð með 20 mg (mið-þyngdarhópur, ≥ 25 kg til < 40 kg) eða 40 mg (efri þyngdarhópur, ≥ 40 kg) af tadalafili einu sinni á dag og 18 sjúklingar fengu lyfleysu, í 24 vikur. Algengustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá ≥ 2 sjúklingum sem fengu tadalafil, voru höfuðverkur (29,4%), sýking í efri hluta öndunarvegjar og inflúensa (17,6% hvor aukaverkun), og liðverkir og blóðnasir (11,8% hvor aukaverkun). Ekki var tilkynnt um nein dauðsföll eða alvarlegar aukaverkanir. Af þeim 35 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 32 þátt í 24 mánaða opinni langtímaframhaldsrannsókn og 26 sjúklingar luku eftirfylgni. Engin ný öryggisboð komu í ljós.

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum, án samanburðar (H6D-MC-LVIG)

Í rannsókn á stækkandi skömmtum hjá börnum fengu 19 sjúklingar með miðgildi aldurs 10,9 ár [á bilinu 2,5 til 17 ár] tadalafil einu sinni á dag í opinni meðferð sem stóð í 10 vikur (tímabil 1) og í allt að 24 mánuði til viðbótar í framhaldsrannsókn (tímabil 2). Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 8 sjúklingum (42,1%). Þær voru lungnaháþrýstingur (21,0%), veirusýking (10,5%) og hjartabilun, magabólga, hiti, sykursýki af tegund 1, hitakrampar, aðsvif, flog og blóðrur á eggjastokkum (5,3% hver aukaverkun). Enginn sjúklingur hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkunar. Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 18 sjúklingum (94,7%) og þær algengustu þeirra (komu fram hjá ≥ 5 sjúklingum) voru höfuðverkur, hiti, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar og uppköst. Tilkynnt var um tvö dauðsföll.

Rannsókn hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01)

Gögnum um öryggi var safnað í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins í Japan, sem 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting tók þátt í (fylgst var með þátttakendum að hámarki í 2 ár). Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var $5,7 \pm 5,3$ ár, þar af voru 79 sjúklingar < 1 árs, 41 á aldrinum 1 til < 2 ára, 122 á aldrinum 2 til 6 ára, 110 á aldrinum 7 til 14 ára og 39 á aldrinum 15 til 17 ára. Tilkynnt var um aukaverkanir hjá 123 sjúklingum (31,5%). Tíðni aukaverkana (sem komu fyrir hjá ≥ 5 sjúklingum) var lungnaháþrýstingur (3,6%); höfuðverkur (2,8%); hjartabilun og minnkaður fjöldi blóðflagna (2,0% hvor aukaverkun); blóðnasir og sýking í efri hluta öndunarvegjar (1,8% hvor aukaverkun); berkjubólga, niðurgangur og óeðlileg lifrarstarfsemi (1,5% hvor aukaverkun) og maga- og þarmabólga, próteintap um maga eða þarma (protein losing gastroenteropathy) og hækkað gildi aspartat amínótransferasa (1,3% hvor aukaverkun). Tíðni alvarlegra aukaverkana var 12,0% (≥ 3 sjúklingar), þ.m.t. lungnaháþrýstingur (3,6%), hjartabilun (1,5%), og lungnabólga (0,8%). Tilkynnt var um 16 dauðsföll (4,1%); ekkert þeirra tengdist tadalafili.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtn

Heilbrigðir einstaklingar hafa fengið allt að 500 mg einstaka skammta og sjúklingar með stinningarvandamál hafa fengið allt að 100 mg daglega í endurteknum skömmtum. Aukaverkanir voru svipaðar eins og sést hafa með lægri skömmtum.

Við ofskömmtn skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafil.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við stinningarvandamáli, ATC flokkur G04BE08.

Verkunarháttur

Tadalafil er öflugur og sértækur hemill á virkni PDE5, ensíms sem er ábyrgt fyrir niðurbroti hringlaga guanósíneinfosfats (cGMP). Lungnaslagæðaháþrýstingur tengist skertri getu til að losa nituroxíð frá æðapeli og leiðir til minnkunar á styrk cGMP í æða mjúkvæfjum öndunarfæra. PDE5 er ráðandi fofósdíesterasi í æðakerfi lungna. Hömlun á PDE5 með tadalafili eykur magn cGMP sem leiðir til slökunar í mjúkvæfjum lungna og æðavíkkandi áhrifum í æðakerfi lungna.

Lyfhrif

In vitro rannsóknir hafa sýnt að tadalafil er sértækur hemill á PDE5. PDE5 er ensím í mjúkvæf reðurgroppu, mjúkvæf í æðum og innyflum, vöðvavef, blóðflögum, nýrum, lungum og litla heila. Verkun tadalafils er meiri á PDE5 en aðra fosfódíesterasa. Tadalafil er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE1, PDE2 og PDE4 ensímin, sem finnast í hjarta, heila, æðum, lifur og öðrum líffærum. Tadalafil er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE3, sem eru ensím í hjarta og æðum. Þessi sértækni á PDE5 umfram PDE3 er mikilvæg vegna þess að PDE3 er ensím sem hefur áhrif á samdráttarhæfni hjartavöðva. Auk þess er tadalafil um 700 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE6, sem er ensím í sjónhimnu sem hefur áhrif á skynjun ljóss. Tadalafil er einnig > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE7 til og með PDE10.

Verkun og öryggi

Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá fullorðnum

Slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var framkvæmd á 405 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Leyfð bakgrunnsmeðferð var meðal annars bosentan (stöðugur viðhaldsskammtur allt upp í 125 mg tvisvar sinnum á dag) og langtíma blóðþynningarmeðferð, digoxín, þvagræsilyf og súrefni. Yfir helmingur sjúklinga í rannsókninni (53,3%) fengu bosentan samtímis.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af fimm meðferðarhópunum (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eða lyfleysa). Sjúklingar voru minnst 12 ára og höfðu fengið greiningu á lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum uppruna í tengslum við bandvefsjúkdóm, í tengslum við notkun á anorexigen, í tengslum við HIV veiru sýkingu, í tengslum við gáttaskiptagalla, eða í tengslum við lagfæringu gerða með skurðaðgerð a.m.k. 1 ári fyrr á meðfæddri samtengingu stóru og litlu blóðrásarinnar (systemic-to-pulmonary shunt) (t.d. sleglaskiptargalli, opinn brjóstgangur (patent ductus arteriosus)). Meðalaldur allra sjúklinga var 54 ára (á bilinu 14 til 90 ára) þar sem meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (80,5%) og kvenkyns (78,3). Lungnaslagæðaháþrýstingur (PAH) var oftast af óþekktum orsökum (61,0%) og í tengslum við bandvefssjúkdóma í æðum (23,5%). Meirihluti sjúklinga voru með World Health Organisation (WHO) virkni flokk III (65,2%) eða II (32,1%). Meðaltals grunngildi 6 mínútna göngu lengdar (6-minute-walk-distance, 6MDW) var 343,6 metrar.

Aðal endapunktur verkunar var breyting frá grunngildi í viku 16 á 6 mínútna göngulengd. Aðeins tadalafil 40 mg náði fyrirfram skilgreindu markmiði samkvæmt rannsóknaráætlun með aðlagðri hækkun á miðgildi lyfleysu í 6MDW á 26 metrum ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0: fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð)(meðaltal 33 metrar, 95% CI: 15,2; 50,3). Framför í genginni vegalengd kom fram eftir 8 vikna meðferð. Sýnt var fram á marktæka framför ($p<0,01$) í 6MDW á 12 viku þegar sjúklingar voru beðnir um að seinka inntöku rannsóknarlyfsins til að endurspegla styrk virka efnisins. Niðurstöður voru almennt í samræmi milli undirhópa miðað við aldur, kyn, orsök PAH og grunngildi WHO virkniþóp og 6MDW. Meðaltalshækkun á migildi fyrir lyfleysu var 17 metrar ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð)(meðaltal 23 metrar, 95% CI: -2,4; 47,8) í þeim sjúklingum sem fengu tadalafil 40 mg til viðbótar við bosentan ($n=39$), og var 39 metrar ($p<0,01$, 95% CI: 13,0; 66,0: fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð) (meðaltal 44 metrar, 95% CI: 19,7; 69,0) hjá þeim sjúklingum sem fengu tadalafil eitt sér ($n=37$).

Hlutfall sjúklinga með framför í WHO virkniflokk í viku 16 var sambærileg hjá þeim sem fengu tadalafil og þeim sem fengu lyfleysu (23% miðað við 21%). Tíðni klínískrar versnunar í viku 16 var minni hjá sjúklingum sem fengu tadalafil 40 mg (5%; 4 af 79 sjúklingum) miðað við þá sem fengu lyfleysu (16%; 13 af 82 sjúklingum). Breytingar á Borg mæðis skala voru litlar og ekki marktækar í báðum hópum.

Til viðbótar var tekið eftir framförum á líkamsástandi, líkamsvirkni, líkamsverkjum, almennri heilsu, lífsþrótti og félagslegri virkni hjá hópnum sem fékk tadalafil 40 mg samanborið við lyfleysu í SF-36. Ekki var tekið eftir framförum á tilfinningalegu og andlegu atgervi í SF-36. Tekið var eftir framförum með tadalafil 40 mg í EuroQol (EQ-5D) US og UK viðmiðunargildum sem saman standa af hreyfanleika, sjálfshjálp, hverdagslegum athöfnum, verkjum/ópægindum, þáttum sem tengjast kvíða/þunglyndi og á sjónrænum virkni skala (visual analogue scale VAS).

Blóðaflfræðilegar mælingar á hjarta og lungnakerfi voru gerðar á 93 sjúklingum. Tadalafil 40 mg jók afköst hjartans um (0,6 l/mín.) og minnkaði blóðþrýsing í lungum (-4,3 mm Hg) og viðnám í lungnaæðum (-209 dyn.s/cm⁵) samanborið við grunnildi ($p < 0,05$). Samt sem áður, sýndu greiningar gerðar eftir á að grunnildi blóðaflfræðilegra mælinga á hjarta og lungu á hópnum sem fékk tadalafil 40 mg ekki marktækan mun miðað við hópinn sem fékk lyfleysu.

Langtímameðferð

357 sjúklingar úr samnaburðarrannsókninni með lyfleysu héldu áfram í langtímarannsókn. Af þeim höfðu 311 sjúklingar verið meðhöndlaðir með tadalafil í að minnsta kosti 6 mánuði og 293 í 1 ár (miðgildi útsetningar voru 365 dagar; á bilinu 2 dagar til 415 dagar). Fyrir þá sjúklinga sem til eru upplýsingar um, var tíðni lifunar í 1 ár 96,4%. Að auki, var 6 mínútna göngu lengd og WHO virkni flokkun stöðugur hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með tadalafili í 1 ár.

Samanburður á tadalafili 20 mg við lyfleysu í heilbrigðum einstaklingum sýndi ekki marktækan mun á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækun hvors um sig var 1,6/0,8 mm Hg) í liggjandi stöðu, samsvarandi mælingar í standandi stöðu á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækun hvors um sig var 0,2/4,6 mm Hg) og engin áhrif á hjartsláttartíðni.

Í rannsókn til að meta áhrif tadalafils á sjón, fundust engin áhrif á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) við mælingar með Farnsworth-Munsell 100-hue litaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lága sækni tadalafils í PDE6 samanborið við PDE5. Tilkynningar um breytingar á hæfni til að greina á milli lita voru mjög sjaldgæfar ($< 0,1\%$) í klínískum rannsóknum.

Þrjár rannsóknir á karlmönnum voru settar upp til að meta hugsanleg áhrif á sæðisframleiðslu við daglega notkun tadalafils 10 mg (ein 6 mánaða rannsókn) og 20 mg (ein 6 mánaða og ein 9 mánaða rannsókn). Í tveimur af þessum rannsóknum varð vart við lækun á fjölda og þéttni sæðisfrumna sem tengdist tadalafil meðferðinni en ólíklegt er að þetta hafi klíníska þýðingu. Þessi áhrif voru ekki tengd breytingum á öðrum breytum svo sem hreyfigetu, útliti sæðisfrumna og FSH (follicle stimulating hormón).

Börn

Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá börnum

Alls fengu 35 börn á aldrinum 6 til < 18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting meðferð í 2 tímabila viðbótarannsókn (þar sem lyfinu var bætt við þáverandi meðferð sjúklinganna með endothelinviðtakablokka) (H6D-MC-LVHV), til að meta verkun, öryggi og lyfjahvörf við meðferð með tadalafili. Á 6 mánaða tímabili með tvíblindri meðferð (tímabil 1) fengu 17 sjúklingar tadalafil og 18 sjúklingar fengu lyfleysu.

Stærð skammta af tadalafili réðist af líkamsþyngd sjúklinga í skimunarheimsókn. Meirihluti sjúklinga (25 [71,4%]) var ≥ 40 kg og fékk 40 mg, en hinir (10 [28,6%]) vógu ≥ 25 kg til < 40 kg og fengu 20 mg. Í rannsókninni tóku þátt 16 karlkyns og 19 kvenkyns sjúklingar; miðgildi aldurs fyrir heildarþýðið var 14,2 ár (á bilinu 6,2 til 17,9 ár). Enginn sjúklingur < 6 ára var tekinn inn í

rannsóknina. Hjá flestum þátttakenda var um að ræða lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum (74,3%), en aðrir voru með lungnaslagæðaháþrýsting sem tengdist viðvarandi eða endurkomnum lungnaháþrýstingi eftir aðgerð til að lagfæra meðfætt op milli meginblóðrásar og lungnablóðrásar (systemic to pulmonary shunt) (25,7%). Meirihluti sjúklinga var í WHO starfhæfnisflokki II (WHO functional class II) (80%).

Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 1 var að meta verkun tadalafils, borið saman við lyfleysu, til að bæta 6 mínútna göngulengd (6-minute-walk-distance, 6MWD) frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt mati hjá sjúklingum ≥ 6 til < 18 ára, sem höfðu þroska til að ljúka 6 mínútna gönguprófi. Í frumgreiningu með blönduðu líkani endurtekinna mælinga (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) var breyting á 6 mínútna göngulengd frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS) (staðalskekkja: SE), 60 metrar (SE: 20,4) hjá þeim sem fengu tadalafil en 37 metrar (SE: 20,8) hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá börnum á aldrinum ≥ 2 til < 18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting var auk þess notað líkan fyrir samband útsetningar og svörunar (exposure-response model) til að spá fyrir um 6 mínútna göngulengd, samkvæmt útsetningu hjá börnum eftir 20 mg eða 40 mg daglega skammta, sem metin var með þýðislikani fyrir lyfjahvörf (population PK model) og sannreyndu líkani fyrir samband útsetningar og svörunar hjá fullorðnum (H6D-MC-LVGY). Líkanið sýndi að svörun varðandi 6 mínútna göngulengd sem líkanið spáði fyrir um var svipuð því sem sást í raun hjá börnum á aldrinum 6 til < 18 ára í H6D-MC-LVHV rannsókninni.

Engin staðfest tilvik klínískrar versnunar komu fram í meðferðarhópunum á tímabili 1. Hlutfall sjúklinga sem bættu sig varðandi WHO starfhæfnisflokk frá upphafi meðferðar fram í viku 24 var 40% hjá þeim sem fengu tadalafil en 20% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Auk þess sást jákvæð tilhneiging varðandi hugsanlega verkun tadalafils umfram lyfleysu í mælingum á NT-Pro-BNP (meðferðarmunur: -127,4; 95% öryggismörk, -247,05 til -7,80), hjartaómunarbreytum (TAPSE: meðferðarmunur: 0,43; 95% öryggismörk 0,14 til 0,71; EI (eccentricity index) fyrir vinstri slegil-slagbil: meðferðarmunur: -0,40; 95% öryggismörk -0,87 til 0,07; EI fyrir vinstri slegil-hlébil: meðferðarmunur: -0,17; 95% öryggismörk -0,43 til 0,09; tilkynnt var um vökvasöfnun í gollurshúsi (pericardial effusion) hjá 2 sjúklingum sem fengu lyfleysu en engum sem fékk tadalafil), og CGI-I (clinical global impression) (bæting hjá 64,3% þeirra sem fengu tadalafil en 46,7% þeirra sem fengu lyfleysu).

Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn

Alls tóku 32 sjúklingar úr rannsókninni með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV) þátt í opnu 2 ára framhaldsrannsókninni (tímabil 2), en í henni fengu allir þátttakendur tadalafil í viðeigandi skömmtum fyrir sinn þyngdarflokk. Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 2 var að meta öryggi við langtímanotkun tadalafils.

Alls luku 26 sjúklingar eftirfylgnitímabilinu og komu engin ný öryggisboð í ljós á þeim tíma. Klínísk versnun sást hjá 5 sjúklingum; hjá einum komu fram ný tilvik yfirliðs, hjá tveimur þurfti að auka skammta af endothelínviðtakablokka, hjá einum þurfti að bæta við samhliða lyfjameðferð sem var sértæk fyrir lungnaslagæðaháþrýsting og einn þurfti að leggjast inn á sjúkrahús vegna versnunar lungnaslagæðaháþrýstings. WHO starfhæfnisflokkur hafði haldist sá sami eða batnað hjá meirihluta sjúklinganna við lok tímabils 2.

Lyfhrif hjá börnum < 6 ára

Vegna þess að fáar mælingar á lyfhrifum eru tiltækar og skortur er á hentugum og samþykktum klínískum mælibreytum hjá börnum yngri en 6 ára var verkun hjá þessu þýði metin með framreikningi, sem byggðist á sambærilegri útsetningu og á virku skammtabili hjá fullorðnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skammtastærð eða verkun tadalafils hjá börnum yngri en 2 ára.

Duchenne vöðvarýrnun

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun (Duchenne muscular dystrophy) og sáust engar vísbendingar um verkun í henni. Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á notkun tadalafils hjá þremur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 331 dreng á

aldinum 7-14 ára með Duchenne vöðvarýrnun, sem fengu samhliða meðferð með barksterum. Í rannsókninni var 48-vikna tvíblint tímabil þar sem þátttakendum var slembiraðið til að fá daglega 0,3 mg/kg af tadalafili, 0,6 mg/kg af tadalafili eða lyfleysu. Tadalafil sýndi enga virkni við að hægja á hrörnun hreyfigetu, sem var aðalendapunktur rannsóknarinnar, mæld með 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD): breyting á 6MWD eftir 48 vikur var að meðaltali -51,0 metrar (m) í hópnum sem fékk lyfleysu, borið saman við -64,7 m í hópnum sem fékk 0,3 mg/kg af tadalafili ($p=0,307$) og -59,1 m í hópnum sem fékk 0,6 mg/kg af tadalafili ($p=0,538$) (aðferð minnstu fervika (least squares)). Ekki voru heldur neinar vísbendingar um verkun í neinni af viðbótargreiningunum sem gerðar voru í rannsókninni. Heildarniðurstöður varðandi öryggi í þessari rannsókn voru í góðu samræmi við þekkt öryggissnið tadalafils og þær aukaverkanir sem búast má við hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun sem fá barkstera.

5.2 Lyfjahvörf

Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að tadalafil-töflur og mixtúra eru jafngild ef lyfið er tekið á fastandi maga, samkvæmt AUC(0-∞). Tmax fyrir mixtúruna er u.þ.b. 1 klukkustund lengri en fyrir töflurnar, en munurinn er ekki talinn skipta máli klínískt. Taka má töflurnar með eða án fæðu, en taka á mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

Frásog

Tadalafil frásogast skjótt eftir inntöku og nær hámarksþéttni í plasma (C_{max}) að miðgildi 4 klst. eftir inntöku. Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að tadalafil töflur og mixtúra eru jafngild lyfjaform, samkvæmt AUC(0-∞). Aðgengi eftir inntöku samanborið við stungulyf hefur ekki verið mælt.

Frásogshraði og heildarfrásog filmuhúðaðra tadalafil-taflna er óháð fæðuinntöku, því má taka tadalafil-töflur án tillits til máltíða. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs tadalafil mixtúru hafa ekki verið rannsökuð; því á að taka tadalafil mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð. Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi eftir inntöku af stökum skammti af 10 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásog. Í klínískum rannsóknum og rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins var börnum skammtað tadalafil óháð fæðu, án þess að það kæmi niður á öryggi.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál er um 77 l við jafnvægi sem bendir til þess að tadalafil dreifist um vefi. Við lækningalega þéttni í plasma eru 94% tadalafils próteinbundin. Próteinbinding er óháð skerðingu á nýrnastarfsemi.

Mínna en 0,0005% af innteknum skammti finnst í sæðisvökva heilbrigðra einstaklinga.

Umbrot

Tadalafil er að mestu leyti umbrotið af cýtókróm P450. Aðalumbrotsefnið er metýlcatechol glúkúróníð. Það er að minnsta kosti 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það hafi nein klínísk áhrif.

Útskilnaður

Meðal úthreinsun tadalafils eftir inntöku er 3,4 l/klst. í jafnvægi og meðal loka helmingunartími er 16 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadalafil er skilið að mestu út sem óvirk umbrotsefni, einkum með hægðum (um 61% af skammtinum) og í minna mæli með þvagi (um 36% af skammtinum).

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá heilbrigðum einstaklingum eykst útsetning tadalafils (AUC) í hlutfalli við skammt á skammtabilinu 2,5 til 20 mg.

Tekið var eftir minni hlutfallslegri aukningu milli 20 mg og 40 mg á dag. Meðan á töku 20 mg og 40 mg einu sinni á dag stendur, nær plasmabéttni jafnvægi innan 5 daga, og útsetning er 1,5 föld eftir stakan skammt.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum

Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem ekki fá bosentan samhliða er meðal útsetning fyrir tadafíli í jafnvægisfasa eftir 40 mg 26% hærri en þegar borið saman við heilbrigða sjálfboðaliða. Engin klínískt marktækur munur var á C_{max} samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Niðurstöðurnar benda til minni útskilnaðar tadafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Heilbrigðir aldraðir einstaklingar (65 ára og eldri), höfðu hægari úthreinsun eftir inntöku tadafíls, sem leiddi til 25% meiri útsetningar (AUC) samanborið við heilbrigða einstaklinga á aldrinum 19 til 45 ára eftir 10 mg skammt. Þessi áhrif aldurs eru ekki klínískt marktæk og gefa ekki tilefni til skammtabreytinga.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungs (kreatínín úthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem voru í blóðskilun, var útsetning (AUC) tadafíls um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum tadafíl skammti (5 til 20 mg). Hjá sjúklingum í blóðskilun var C_{max} 41% hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadafíls.

Vegna aukinnar útsetningar á tadafíl (AUC), takmarkaðrar klínískrar reynslu og skort á getu til að hafa áhrif á útskilnað með blóðskilun er ekki mælt með tadafíl fyrir sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifr starfsemi

Hjá einstaklingum með væga og miðlungs skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh Class A og B) er útsetning (AUC) tadafíls sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf 10 mg skammts. Ef tadafíl er ávísað skal læk'nirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta en 10 mg af tadafíli hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi.

Sjúklingar með skorpulífur (mikið skerta lifr starfssemi (Child-Pugh Class C)) hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun tadafíls fyrir þessa sjúklinga.

Sjúklingar með sykursýki

Sjúklingar með sykursýki hafa um 19% minni útsetningu (AUC) eftir inntöku tadafíls samanborið við heilbrigða einstaklinga eftir 10 mg skammt. Þessi munur gefur ekki tilefni til skammtabreytinga.

Kynþáttur

Rannsóknir á lyfhrifum hafa gerið gerðar með sjúklingum af mismunandi kynþáttum og ekki hefur komið fram mismunur á lyfhrifum eftir hefðbundna útsetningu fyrir tadafíl. Engrar skammtaöðlogunar er þörf.

Kyn

Engin mismunur er á lyfhrifum hjá heilbrigðum körlum og konum eftir staka eða endurtekna skammta af tadafíli og ekki sást marktækur munur á útsetningu. Engrar skammtaöðlogunar er þörf.

Börn

Samkvæmt gögnum um 36 börn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2 til <18 ára, hefur líkamsþyngd ekki áhrif á úthreinsuns tadalafils; AUC-gildi fyrir alla þyngdarflokka barna eru svipuð og fyrir fullorðna sem fá sama skammt. Sýnt var fram á að líkamsþyngd hefur forspárgildi fyrir hámarksútsetningu hjá börnum; vegna þessara áhrifa líkamsþyngdar er skammturinn 20 mg á dag fyrir börn ≥ 2 ára sem vega < 40 kg og búist er við að Cmax sé svipað og hjá börnum sem vega ≥ 40 kg og taka 40 mg á dag. Tmax fyrir töflurnar var áætlað u.þ.b. 4 klukkustundir og var óháð líkamsþyngd. Helmingunartími tadalafils var áætlaður á bilinu 13,6 til 24,2 klukkustundir fyrir líkamsþyngd á bilinu 10 til 80 kg og enginn munur sem skipti máli klínískt kom fram.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeðni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Engar vísbendingar hafa fundist um stökkbreytingar, eituráhrif á fósturvísa eða fóstur í rottum eða músum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/dag af tadalafili. Í rannsóknum á þroska afkvæma rottna fyrir fæðingu og eftir fæðingu var skammturinn 30 mg/kg/dag ákvarðaður óvirkur. Við þennan skammt var reiknað AUC fyrir frítt virkt efni í rottu á meðgöngu um 18 sinnum hærra en AUC hjá mönnum við 20 mg skammt.

Engin merki fundust um skerta frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum. Hjá hundum sem fengu frá 25 mg/kg/dag tadalafil skammta daglega (eða meira) í 6 til 12 mánuði (samsvarandi að minnsta kosti þrefalt meiri útsetningu [spannar 3,7 – 18,6] en sést hjá mönnum eftir einn 20 mg skammt) fundust breytingar á þekjuvef í sæðíplum sem leiddi til minni sæðisframleiðslu hjá fáeinum hundum. Sjá einnig kafla 5.1.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Póvídón (K-25)

Natríum laurilsúlfat

Póloxamer 188

Vatnsfrír laktósi

Örkristölluð sellulósa (PH 101)

Kroskarmellosa natríum

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúðun:

Laktósa einhýdrat

Hypromellósa (2910/15 mPa-s) (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Triacetín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-/PE-/PVdC-álþynnur í öskju sem inniheldur 28 og 56 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammtaþynnupakkningar úr PVC/PE/PVdC-áli í öskju sem inniheldur 28 x 1 og 56 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09 janúar 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungverjaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Talmanco 20 mg filmuhúðaðar töflur
tadalafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Talmanco 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Talmanco 20 mg filmhúðaðar töflur
tadalafíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúklinginn

Talmanco 20 mg filmuhúðaðar töflur tadalafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Talmanco og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Talmanco
3. Hvernig nota á Talmanco
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Talmanco
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Talmanco og við hverju það er notað

Talmanco inniheldur virka efnið tadalafil.

Talmanco er meðferð við háþrýstingi í lungnaslagæðum hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri.

Það tilheyrir flokki lyfja sem eru kölluð fosfódiesterasahemlar af gerð 5 (PDE5) sem hjálpa lungnæðum að slaka á og bæta þannig blóðflæði til lungna. Afleiðingin er bætt líkamleg áreynslugeta.

2. Áður en byrjað er að nota Talmanco

Ekki má nota Talmanco:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tadalafili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur einhver nítrot eins og amýlnítít, notað sem meðferð við brjóstverk. Sýnt hefur verið fram á að tadalafil eykur áhrif þessara lyfja. Ef þú tekur einhver nítrot eða ert ekki viss skaltu segja læknum frá því.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með sjónskerðingu sem er ástand sem kalla má augn-slag (framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu).
- ef þú hefur fengið hjartaáfall innan síðustu 3 mánaða.
- ef þú hefur lágan blóðþrýsting.
- ef þú tekur riokígúat. Lyfið er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem Talmanco, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækinn vita ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert með eitthvert eftirtalinna atriða áður en þú tekur lyfið:

- einhver vandamál tengd hjarta önnur en lungnaháþrýsting
- blóðþrýstingsvandamál
- einhverja arfgenga augnsjúkdóma
- óeðlileg rauð blóðkorn (sigðkornablóðleysi)
- krabbamein í beinberg (mergæxli)
- krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði)
- aflögun á getnaðarlim eða óæskilegar langvarandi stinningar sem vara í meira en 4 klukkustundir.
- alvarleg lifrарvandamál
- alvarleg nýrnarvandamál.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og hættu að taka Talmanco ef þú verður var við skyndilegt sjóntap eða blindu eða ef sjónin brenglast eða dofna meðan þú tekur Talmanco.

Vart hefur orðið við skyndilega heyrnarskerðingu eða heyrnartap hjá sumum sjúklingum sem hafa tekið tadalafile. Þó ekki sé vitað hvort slík tilvik tengist tadalafile beint skaltu hætta að taka tadalafile og hafa tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnartapi.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ráðlagt til meðferðar við lungjaslagæðaháþrýstingi hjá börnum yngri en 2 ára, þar sem notkun lyfsins hjá þessum aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Talmanco

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. EKKI taka þessar töflur ef þú ert þegar að taka nítröt.

Talmanco getur haft áhrif á verkun sumra lyfja eða önnur lyf geta haft áhrif á hversu vel Talmanco verkar. Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert þegar að taka:

- bosentan (annað lyf við lungna slagæðaháþrýstingi)
- nítröt (við brjóstverk)
- alfa blokka sem notaðir eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting eða vandamál tengd blóðruhálskirtli
- riokígúat
- rifampicín (til að meðhöndla bakteríusýkingar)
- ketókónazól (til að meðhöndla sveppasýkingar)
- ritanovir (til að meðhöndla HIV)
- töflur við stinningarvandamálum (PDE5 hemla)

Notkun Talmanco með áfengi

Notkun áfengis getur lækkað blóðþrýsting tímabundið. Forðist mikla notkun áfengis (meira en 5 einingar af alkóhóli) ef þú hefur tekið eða áætlað að taka Talmanco, þar sem þetta getur aukið hættuna á svima þegar staðið er upp.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað. Ekki taka þetta lyf á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og þú hefur rætt það við lækinn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan á töku taflnanna stendur þar sem ekki er vitað hvort lyfið berst yfir í brjóstamjól hjá mönnum. Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru tekin meðan á þungun stendur eða ef þú ert með barn brjósti.

Þegar hundum var gefið lyfið dró úr sæðismyndun í eistum. Fækkun sæðisfrumna hefur sést hjá sumum körlum. Ólíklegt þykir að þessi áhrif geti leitt til ófrjósemi.

Akstur og notkun véla

Tilkynnt hefur verið um svima. Áður en þú ekur bifreið eða stjórnar vélum skaltu athuga vel hvernig lyfið verkar á þig.

Talmanco inniheldur laktósa og natríum

Ef þér hefur verið sagt af lækni þínum að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Talmanco

Notið lyfið ávallt eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Talmanco fæst sem 20 mg töflur. Gleypta á töflurnar heilar með vatni. Taka má töflurnar með eða án matar.

Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá fullorðnum

Venjulegur skammtur eru tvær 20 mg töflur einu sinni á dag. Báðar töflurnar á að taka á sama tíma, hverja á eftir annarri. Ef þú ert með væg til miðlungs mikil lifrar- eða nýrnavandamál, getur verið að læknirinn ráðleggi þér að taka aðeins eina 20 mg töflu á sólarhring.

Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá börnum (2 ára og eldri) sem vega a.m.k. 40 kg

Ráðlagður skammtur er tvær 20 mg töflur einu sinni á dag. Taka á báðar töflurnar á sama tíma, hvora á eftir annarri. Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifrar- eða nýrnakvilla gæti læknirinn ráðlagt þér að taka aðeins eina 20 mg töflu á dag.

Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá börnum (2 ára og eldri) sem vega minna en 40 kg

Ráðlagður skammtur er ein 20 mg tafla einu sinni á dag. Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifrar- eða nýrnakvilla gæti læknirinn ráðlagt þér að taka 10 mg einu sinni á dag.

Önnur lyfjaform af þessu lyfi gætu hentað börnum betur; spyrjið lækinn eða lyfjafræðing

Ef tekinn er stærri skammtur af Talmanco en mælt er fyrir um

Ef þú eða einhver annar tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um, látið lækinn vita eða farið samstundis á sjúkrahús, taktu lyfjapakningarnar með þér. Þú getur fundið fyrir einhverjum af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

Ef gleymist að taka Talmanco

Taktu skammtinn eins fljótt og þú manst eftir því ef liðnar eru innan við 8 klukkustundir frá því að þú hefðir átt að taka skammtinn. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Talmanco

Ekki hætta að taka töflurnar nema læknirinn hefur sagt til um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru yfirleitt vægar eða miðlungs miklar.

Hættu að nota þetta lyf og leitaðu samstundis til læknis ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð þar meðtalin húðútbrot.
- brjóstverkur – ekki má nota nítröt, en hafa samstundis samband við lækinn.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- standpína, lengd og hugsanlega sársaukafull reisin eftir töku þessa lyfs. Ef þú færð slíka reisu og hún stendur samfelld í yfir 4 klst. skaltu samstundis hafa samband við lækni.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- skyndileg skerðing á sjón.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun.

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur,
- roði, nefstífla og kinnholustífla (stíflað nef),
- ógleði, meltingartruflanir (þ.m.t. verkur eða óþægindi í kviðarholi),
- vöðvaverkur, bakverkur og verkur í útlím (þ.m.t. óþægindi í útlím).

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þokusýn,
- lækkaður blóðþrýstingur,
- blóðnasir,
- uppköst,
- aukin eða óeðlileg blæðing frá leggöngum,
- þroti í andliti,
- vélindabakflæði,
- mígreni,
- óreglulegur hjartsláttur,
- yfirlið.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- flog,
- tímabundið minnisleysi,
- ofsakláði,
- aukin svítamyndun,
- blæðing úr getnaðarlim,
- blóð í sæði og/eða þvagi,
- hækkaður blóðþrýstingur,
- hraður hjartsláttur,
- skyndilegur hjartadauði,
- suð í eyrum.

PDE5 hemlar eru einnig notaðir til að meðhöndla stinningarvandamál hjá karlmönnum. **Örsjaldan** hefur verið tilkynnt um sumar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Að hluta til, tímabundin eða varanleg minnkun eða tap á sjón að hluta í öðru auga eða báðum og alvarleg ofnæmisiðbrögð sem orsaka bólgu í andliti og koki. Einnig hefur verið greint frá skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi.

Nokkrar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá mönnum sem taka tadalafilef vegna stinningarvandamála. Þessar aukaverkanir hafa ekki sést í klínískum rannsóknum á lungnaslagæðaháþrýstingi og því er tíðni þeirra **ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- þroti í augnlokum, augnverkur, blóðhlaupin augu, hjartaáfall og heilablóðfall.

Greint hefur verið frá öðrum mjög sjaldgæfum aukaverkunum hjá karlmönnum sem taka tadalafilef, sem ekki hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum. Meðal þeirra eru:

- brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun (tíðni ekki þekkt).

Í flestum tilvikum en þó ekki öllum hafa þeir karlmenn sem tilkynnt hafa hraðan hjartslátt, óreglulegan hjartslátt, hjartaáfall, heilablóðfall eða skyndilegan hjartadauða verið með undirliggjandi hjartasjúkdóma áður en þeir byrjuðu að taka tadalafilef. Ekki er hægt að ákveða hvort tengsl séu á milli þessara aukaverkana og tadalafilef.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Talmanco

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Talmanco inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tadalafilef. Hver tafla inniheldur 20 mg tadalafilef.
- Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru póvíðón, natríum laurilsúlfat, pólyoxamer 188, vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2 „Talmanco inniheldur laktósa og natríum“), örkristölluð sellulósa (PH 101), kroskarmellosta natríum, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Talmanco inniheldur laktósa og natríum“), hypromellósa (E464), títantvíoxíð (E171) og triacetin.

Lýsing á útliti Talmanco og pakkningastærðir

Þetta lyf er hvít, filmuhúðuð, kringlótt, tvíkúpt tafla með skáskorinni brún, merkt með „M“ á annarri hliðinni og „TA20“ á hinn hliðinni.

Þetta lyf fæst í þynnupakkningum sem innihalda 28 eða 56 töflur og í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 28 x 1 eða 56 x 1 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungverjaland

Mylan Germany GmbH

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан 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

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Substipharm
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.