

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Talmanco 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 237,9 mg di lattosio (234,5 mg come anidro e 3,4 mg come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa bianca, rivestita con film, rotonda, biconvessa, con bordo smussato (approssimativamente 10,7 mm di diametro) con impresso 'M' su un lato e 'TA20' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico (vedere paragrafo 5.1).

È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

Popolazione pediatrica

Trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato esclusivamente da uno specialista con esperienza nel trattamento della PAH.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è 40 mg (due x 20 mg compresse rivestite con film) assunta una volta al giorno.

Popolazione pediatrica (età da 2 a 17 anni)

Le dosi raccomandate una volta al giorno nei pazienti pediatrici in base all'età e al peso corporeo sono mostrate di seguito.

Età e/o peso del paziente pediatrico	Dose giornaliera raccomandata e regime di dosaggio
Età ≥ 2 anni Peso corporeo ≥ 40 kg Peso corporeo < 40 kg	40 mg (due compresse da 20 mg) una volta al giorno 20 mg (una compressa da 20 mg o 10 mL di sospensione orale (SO), tadalafil 2 mg/mL*) una volta al giorno

* È disponibile la sospensione orale per la somministrazione a pazienti pediatrici che richiedono 20 mg e non sono in grado di deglutire le compresse.

Per i pazienti di età < 2 anni non sono disponibili dati di farmacocinetica o di efficacia dagli studi clinici. La dose più appropriata di tadalafil nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni non è stata stabilita. Pertanto, tadalafil non è raccomandato in questo sottogruppo di età.

Dose ritardata, dose dimenticata o vomito

Se c'è un ritardo nella somministrazione di tadalafil, ma comunque entro lo stesso giorno, la dose deve essere assunta senza modifiche ai successivi schemi posologici. I pazienti non devono assumere una dose extra se dimenticano una dose.

I pazienti non devono assumere una dose extra in caso di vomito.

Pazienti particolari

Anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Compromissione renale

Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg e con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)

Poiché l'esperienza clinica in pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (classe A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è limitata, può essere considerata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg con compromissione epatica da lieve a moderata, può essere considerata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno.

Per i pazienti di tutte le età, se tadalafil è prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica (età < 2 anni)

Il dosaggio e l'efficacia di tadalafil nei bambini di età < 2 anni non sono stati stabiliti. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

Talmanco è per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere degluite intere con acqua, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto acuto del miocardio negli ultimi 90 giorni.

Ipotensione grave (< 90/50 mm Hg).

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può potenzialmente condurre a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Malattie cardiovascolari

Non sono stati inclusi negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare i seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare:

- Pazienti con malattia della valvola aortica e mitralica clinicamente significativa
- Pazienti con costrizione pericardica
- Pazienti con cardiomiopatia restrittiva o congestizia
- Pazienti con importante disfunzione ventricolare sinistra
- Pazienti con aritmie pericolose per la vita
- Pazienti con malattia arterio-coronarica sintomatica
- Pazienti con ipertensione non controllata

Poiché non ci sono dati clinici sulla sicurezza di tadalafil in questi pazienti, l'uso di tadalafil non è raccomandato.

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare in maniera significativa la condizione cardiovascolare di pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD). Poiché non ci sono dati clinici sulla somministrazione di tadalafil a pazienti con PVOD, la somministrazione di tadalafil a questi pazienti non è raccomandata. Se si dovessero manifestare dei segni di edema polmonare quando viene somministrato tadalafil, deve essere presa in considerazione la possibilità di una PVOD associata.

Tadalafil ha le proprietà di vasodilatatore sistemico che può causare una diminuzione transitoria della pressione sanguigna. I medici devono valutare attentamente se i loro pazienti che presentano

determinate condizioni di base, quali ostruzione grave dal deflusso ventricolare sinistro, deplezione di liquidi, ipotensione autonoma o pazienti con ipotensione a riposo, possono avere conseguenze negative dovute a questi effetti vasodilatatori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa₁-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, l'associazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

Vista

Disturbi della vista inclusa Corioretinopatia Serosa Centrale (CSC) e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. La maggior parte dei casi di CSC si è risolta spontaneamente dopo l'interruzione del tadalafil. In relazione a NAION, le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, compromissione dell'acuità visiva e/o distorsione visiva, deve interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, inclusa la retinite pigmentosa, non sono stati inclusi negli studi clinici e l'impiego in questi pazienti non è raccomandato.

Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione, una precedente storia di perdita di udito e associate malattie del tessuto connettivo) i pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

Compromissione renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale grave.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata.

Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

È stato riportato priapismo in uomini trattati con inibitori della PDE5. Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Uso con induttori o inibitori del CYP3A4

Per i pazienti che fanno uso cronico di potenti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti che fanno uso di potenti inibitori del CYP3A4, come il ketoconazolo o il ritonavir, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere tadalafil in associazione con tali farmaci.

Prostaciclina o suoi analoghi

La sicurezza e l'efficacia in caso di somministrazione concomitante di tadalafil con una prostaciclina o i suoi analoghi non sono state studiate negli studi clinici controllati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante.

Bosentan

L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Eccipienti con effetti noti

Le compresse di Talmanco contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su tadalafil

Inibitori del Citocromo P450

Antifungini azolici (ad es. ketoconazolo)

Il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la C_{max} di una singola dose di tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della C_{max} di tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la C_{max} di una singola dose di tadalafil (20 mg).

Inibitori delle proteasi (ad es. ritonavir)

Il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la C_{max} di una singola dose di tadalafil (20 mg). Il ritonavir (500 mg o 600 mg due volte al giorno) ha aumentato del 32% l'esposizione (AUC) e ridotto del 30% la C_{max} di una singola dose di tadalafil (20 mg).

Induttori del Citocromo P450

Antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 (ad es. bosentan)

Bosentan (125 mg due volte al giorno), un substrato del CYP2C9 e CYP3A4 e un induttore moderato del CYP3A4, CYP2C9 e probabilmente del CYP2C19, ha ridotto l'esposizione sistemica di tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la C_{max} del 27% dopo una somministrazione multipla concomitante. L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Tadalafil non ha modificato l'esposizione (AUC e C_{max}) di bosentan e dei suoi metaboliti.

La sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil con altri antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 non sono state studiate.

Antimicrobici (ad es. rifampicina)

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina (600 mg al giorno), ha ridotto dell' 88% l'AUC e del 46% la C_{max} rispetto ai valori dell'AUC e della C_{max} di tadalafil da solo (10 mg).

Effetti di tadalafil su altri medicinali

Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevabile quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Antipertensivi (inclusi i calcio antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosina (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto, questa associazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4). Negli studi d'interazione con alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani, non sono stati riportati questi effetti.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale di tadalafil (10 e 20 mg) di aumentare gli effetti ipotensivi dei farmaci antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di farmaci antipertensivi o come monoterapia o come parte di una terapia combinata. Nei pazienti che assumevano più farmaci antipertensivi e nei quali l'ipertensione non era ben controllata, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna maggiori rispetto ai pazienti con pressione sanguigna ben controllata, per i quali la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente farmaci antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione della doxazosina - vedere sopra-) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Substrati del CYP1A2 (ad es. teofillina)

Quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata alcuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 battiti al minuto [bpm]) della frequenza cardiaca.

Substrati del CYP2C9 (ad es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

Substrati della P-glicoproteina (ad es. digossina)

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

Contraccettivi orali Tadalafil (40 mg una volta al giorno) allo steady-state ha aumentato l'esposizione (AUC) dell'etinilestradiolo del 26% e la C_{max} del 70% rispetto al contraccettivo orale somministrato

con placebo. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo di tadalafil su levonorgestel e ciò suggerisce che l'effetto dell'etinilestradiolo sia dovuto all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

Terbutalina

Un aumento dell'AUC e della C_{\max} simile a quello osservato con l'etinilestradiolo può essere atteso con la somministrazione orale della terbutalina, dovuto probabilmente all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

Alcol

Le concentrazioni di alcol non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea con tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni di tadalafil dopo la somministrazione insieme con alcol. Tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione della pressione arteriosa media indotta dall'alcol (0,7 g/kg o circa 180 mL di alcol [vodka] al 40% in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono stati osservati vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. L'effetto dell'alcol sulla funzione cognitiva non è stato aumentato da tadalafil (10 mg).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, le stime della clearance apparente (CL/F) e l'effetto del bosentan su CL/F nei pazienti pediatrici sono simili a quelle dei pazienti adulti con PAH. Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose per tadalafil usato insieme a bosentan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini che prendono il latte materno non può essere escluso. Il tadalafil non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati osservati effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità nei cani. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile nell'essere umano, sebbene sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo e tadalafil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente che si sono verificate in $\geq 10\%$ dei pazienti del braccio di trattamento con 40 mg di tadalafil, sono state cefalea, nausea, dolore alla schiena, dispepsia, vampate di calore, mialgia, nasofaringite e dolore alle estremità. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. I dati relativi alle reazioni avverse sono limitati nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Nello studio registrativo del tadalafil, controllato con placebo, per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono stati trattati un totale di 323 pazienti con tadalafil a dosi variabili tra 2,5 mg e 40 mg una volta al giorno e 82 pazienti con placebo. La durata del trattamento è stata di 16 settimane. La frequenza complessiva di interruzione dovuta ad eventi avversi è stata bassa (tadalafil 11%, placebo 16%). Trecentocinquantesette (357) soggetti che hanno completato lo studio registrativo sono entrati in uno studio di estensione a lungo termine. Le dosi studiate sono state 20 mg e 40 mg una volta al giorno.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sotto elenca le reazioni avverse riportate durante lo studio clinico controllato con placebo in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare trattati con tadalafil. Nella tabella inoltre sono incluse alcune reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici e/o dopo la commercializzazione con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile maschile. A questi eventi è stata assegnata una frequenza "Non nota", poiché la frequenza in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare non può essere stimata dai dati disponibili, oppure è stata assegnata una frequenza in base ai dati dello studio clinico pilota del tadalafil controllato con placebo.

Definizione della frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota ¹
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				
	Reazioni di ipersensibilità ⁵			Angioedema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
Cefalea ⁶	Sincope, Emicrania ⁵	Convulsioni ⁵ , Amnesia transitoria ⁵		Ictus ² (inclusi eventi emorragici)
<i>Patologie dell'occhio</i>				
	Visione offuscata			Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), Occlusione vascolare retinica, Alterazione del campo visivo, Corioretinopatia sierosa centrale
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				
		Tinnito		Perdita improvvisa dell'udito
<i>Patologie cardiache</i>				
	Palpitazioni ^{2, 5}	Morte cardiaca improvvisa ^{2, 5} , Tachicardia ^{2, 5}		Angina pectoris instabile, Aritmia ventricolare, Infarto miocardico ²
<i>Patologie vascolari</i>				
Rossore	Ipotensione	Ipertensione		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota¹
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>				
Nasofaringite (inclusa congestione nasale, congestione sinusale e rinite)	Epistassi			
<i>Patologie gastrointestinali</i>				
Nausea, Dispepsia (incluso dolore/malessere addominale ³)	Vomito, Reflusso gastroesofageo			
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				
	Eruzione cutanea	Orticaria ⁵ , Iperidrosi (sudorazione) ⁵		Sindrome di Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				
Mialgia, Dolore dorsale, Dolore alle estremità (compreso fastidio agli arti)				
<i>Patologie renali e urinarie</i>				
		Ematuria		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				
	Aumentato sanguinamento uterino ⁴	Priapismo ⁵ , Emorragia del pene, Ematospermia		Erezioni prolungate
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
	Edema facciale, Dolore toracico ²			

¹ Eventi che non sono riportati negli studi clinici registrativi e non possono essere stimati dai dati disponibili. Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile.

² La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi avevano preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

³ I veri termini MedDRA inclusi sono malessere addominale, dolore addominale, dolore della parte inferiore dell'addome, dolore della parte superiore dell'addome e malessere a livello dello stomaco.

⁴ Termine clinico non-MedDRA per includere le segnalazioni relative a condizioni che prevedono sanguinamenti mestruali anormali/eccessivi come la menorragia, metrorragia, menometrorragia o emorragia vaginale.

⁵ Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile; inoltre, le stime della frequenza si basano solo su 1 o 2 pazienti che hanno riportato la reazione avversa nello studio pilota con tadalafil controllato con placebo.

⁶ La reazione avversa riportata più comunemente è stata la cefalea. La cefalea può manifestarsi all'inizio della terapia, e diminuisce nel tempo anche se il trattamento viene continuato.

Popolazione pediatrica

Un totale di 51 pazienti pediatrici di età compresa tra 2,5 anni e 17 anni con PAH sono stati trattati con tadalafil negli studi clinici (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In uno studio osservazionale post-marketing (H6D-JE-TD01) sono stati trattati con tadalafil un totale di 391 pazienti pediatrici affetti da PAH, da neonati fino a < 18 anni di età. Dopo la somministrazione di tadalafil, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti sono risultate simili a quelle osservate negli adulti. A causa delle differenze nel disegno dello studio, nella dimensione del

campione, nel sesso, nella fascia di età e nelle dosi, i risultati sulla sicurezza di questi studi sono dettagliati separatamente di seguito.

Studio clinico controllato con placebo in pazienti pediatrici (H6D-MC-LVHV)

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 35 pazienti di età compresa tra 6,2 e 17,9 anni (età media di 14,2 anni) affetti da PAH, un totale di 17 pazienti è stato trattato una volta al giorno con tadalafil 20 mg (coorte di peso medio, da ≥ 25 kg a < 40 kg) o 40 mg (coorte di peso massimo, ≥ 40 kg) e 18 pazienti sono stati trattati con placebo per 24 settimane. Gli eventi avversi più comuni, che si sono verificati in ≥ 2 pazienti trattati con tadalafil, sono stati cefalea (29,4%), infezione del tratto respiratorio superiore e influenza (17,6% ciascuno) e artralgia ed epistassi (11,8% ciascuno). Non sono stati segnalati decessi o avversi avversi gravi (SAE). Dei 35 pazienti pediatrici trattati nello studio a breve termine, controllato con placebo, 32 sono entrati nell'estensione in aperto a lungo termine di 24 mesi e 26 pazienti hanno completato il follow-up. Non sono stati osservati nuovi segnali sulla sicurezza.

Studio farmacocinetico non controllato in pazienti pediatrici (H6D-MC LVIG)

In uno studio pediatrico a dosi multiple ascendenti, 19 pazienti con un'età mediana di 10,9 anni [intervallo 2,5-17 anni] hanno ricevuto tadalafil una volta al giorno, per una durata del trattamento in aperto di 10 settimane (Periodo 1) e fino a ulteriori 24 mesi in una estensione (Periodo 2). Eventi avversi gravi (SAE) sono stati segnalati in 8 pazienti (42,1%). Questi sono stati ipertensione polmonare (21,0%), infezione virale (10,5%) e insufficienza cardiaca, gastrite, piressia, diabete mellito di tipo 1, convulsioni febbrili, presincope, convulsioni e cisti ovarica (5,3% ciascuno). Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) sono stati segnalati in 18 pazienti (94,7%) e i TEAE più frequenti (che si sono verificati in ≥ 5 pazienti) sono stati cefalea, piressia, infezione virale del tratto respiratorio superiore e vomito. Sono stati segnalati due decessi.

Studio post-marketing in pazienti pediatrici (H6D-JE-TD01)

I dati sulla sicurezza sono stati raccolti durante uno studio osservazionale post-marketing in Giappone che ha incluso 391 pazienti pediatrici affetti da PAH (periodo di osservazione massimo di 2 anni). L'età media dei pazienti nello studio era di $5,7 \pm 5,3$ anni, inclusi 79 pazienti di età < 1 anno, 41 di età compresa tra 1 e < 2 anni, 122 di età compresa tra 2 e 6 anni, 110 di età compresa tra 7 e 14 anni e 39 di età compresa tra 15 e 17 anni. Gli eventi avversi sono stati segnalati in 123 pazienti (31,5%). Le incidenze di eventi avversi (≥ 5 pazienti) sono state ipertensione polmonare (3,6%); cefalea (2,8%); insufficienza cardiaca e diminuzione della conta piastrinica (2,0% ciascuno); epistassi e infezione del tratto respiratorio superiore (1,8% ciascuno); bronchite, diarrea e funzionalità epatica anomala (1,5% ciascuno); e gastroenterite, gastroenteropatia con perdita di proteine e aumento dell'aspartato aminotransferasi (1,3% ciascuno). L'incidenza di eventi avversi gravi (SAE) è stata del 12,0% (≥ 3 pazienti), inclusa ipertensione polmonare (3,6%), insufficienza cardiaca (1,5%) e polmonite (0,8%). Sono stati segnalati sedici decessi (4,1%); nessuno era correlato al tadalafil.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti con disfunzione erettile. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci impiegati per la disfunzione erettile, codice ATC: G04BE08.

Meccanismo d'azione

Tadalafil è un inibitore potente e selettivo della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata ad un insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Tadalafil è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Tadalafil è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Tadalafil, inoltre, è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione arteriosa polmonare negli adulti

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 405 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. La terapia di base permessa includeva bosentan (dose stabile di mantenimento fino a 125 mg due volte al giorno) e l'uso cronico di anticoagulanti, digossina, diuretici e ossigeno. Più della metà (53,3%) dei pazienti nello studio stava assumendo una terapia concomitante con bosentan.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei cinque gruppi di trattamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). I pazienti avevano almeno 12 anni ed avevano una diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, associata a malattia del collagene, ad uso di anoressizzanti, ad infezione da virus di immunodeficienza umana (HIV), a difetto atrio-settale o associata a riparazione chirurgica di durata di almeno un anno di uno shunt congenito sistemico-polmonare (per esempio un difetto setto-ventricolare, un dotto arterioso pervio). L'età media di tutti i pazienti è stata di 54 anni (range: 14 - 90 anni) in maggioranza di origine caucasica (80,5%) e femminile (78,3%). L'eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare era principalmente idiopatica (61%) ed associata a malattie vascolari del collagene (23,5%). La maggior parte dei pazienti rientrava nella Classe Funzionale WHO III (65,2%) o II (32,1%). Il valore medio basale della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) era di 343,6 metri.

L'endpoint primario di efficacia è stato il cambiamento, rispetto ai valori basali, della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dopo 16 settimane. Solo tadalafil 40 mg ha raggiunto il livello di significatività definito nel protocollo con un incremento mediano corretto per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti pari a 26 metri ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media 33 metri, 95% CI: 15,2, 50,3). Il miglioramento della distanza percorsa a piedi è stato evidente dopo 8 settimane di trattamento. Il miglioramento significativo ($p < 0,01$) della

distanza percorsa a piedi in 6 minuti è stato dimostrato alla dodicesima settimana quando ai pazienti è stato chiesto di ritardare l'assunzione del farmaco in studio allo scopo di riflettere gli effetti delle concentrazioni minime del principio attivo. I risultati sono stati generalmente consistenti nei sottogruppi in base all'età, sesso, eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare, classe funzionale WHO basale e distanza percorsa a piedi in 6 minuti. L'incremento mediano della distanza percorsa a piedi in 6 minuti, corretto per il placebo, è stato di 17 metri ($p = 0,09$; 95% CI: - 7,1, 43,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 23 metri, 95% CI: -2,4, 47,8) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg in aggiunta alla somministrazione concomitante di bosentan ($n = 39$) e di 39 metri ($p < 0,01$; 95% CI: 13,0, 66,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 44 metri, 95% CI: 19,7, 69,0) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg da solo ($n = 37$).

La proporzione dei pazienti con un miglioramento di classe funzionale WHO entro la sedicesima settimana è stata simile nel gruppo trattato con 40 mg di tadalafil e nel gruppo trattato con placebo (23% verso 21%). L'incidenza del peggioramento clinico entro la sedicesima settimana nei pazienti trattati con tadalafil 40 mg (5%, 4 su 79 pazienti) è stato inferiore rispetto al placebo (16%; 13 su 82 pazienti). Le variazioni nella valutazione della dispnea con la scala di Borg sono state piccole e non significative sia con placebo che con tadalafil 40 mg.

Inoltre con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo per i domini SF-36 relativi ad attività fisica, limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica, dolore fisico, salute generale, vitalità e attività sociali. Non sono stati osservati miglioramenti per i domini SF-36 relativi a limitazioni nell'attività legata al proprio ruolo dovute a problemi emotivi e salute mentale. Con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo nelle scale di valutazione dell'EuroQol (EQ-5D) secondo gli indici Statunitensi e Britannici che comprendono anche: mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione e la scala visuo-analogica (*Visual Analogue Scale*, VAS).

I parametri emodinamici cardiopolmonari sono stati misurati su 93 pazienti. Tadalafil 40 mg ha aumentato la gittata cardiaca (0,6 L/min) e ridotto la pressione arteriosa polmonare (-4,3 mmHg) e la resistenza dei vasi polmonari (-209 dyn.s/cm⁵) rispetto al basale ($p < 0,05$). Tuttavia, analisi post hoc hanno dimostrato che variazioni rispetto al basale dei parametri emodinamici cardiopolmonari nel gruppo trattato con tadalafil 40 mg non sono state significativamente diverse rispetto al placebo.

Trattamento a lungo termine

357 pazienti dello studio controllato con placebo sono stati inseriti nello studio di estensione a lungo termine. Di questi, 311 pazienti sono stati trattati con tadalafil per almeno 6 mesi e 293 per 1 anno (esposizione mediana 365 giorni; range: 2 - 415 giorni). Per quei pazienti per i quali ci sono dati, le stime di sopravvivenza ad un anno sono state del 96,4%. Inoltre, la distanza percorsa a piedi in 6 minuti e la classe funzionale WHO sono apparsi essere stabili in quei pazienti trattati con tadalafil per 1 anno.

Tadalafil 20 mg, somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti di tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità di tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici, le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (<0,1%).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate riduzioni della conta e della concentrazione spermatica correlate a tadalafil di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono

stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Popolazione pediatrica

Iperensione arteriosa polmonare nei bambini

Un totale di 35 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 6 e < 18 anni è stato trattato in uno studio aggiuntivo di 2 periodi (in aggiunta all'attuale trattamento con antagonista del recettore dell'endotelina del paziente) (H6D-MC-LVHV) per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica del tadalafil. Nel periodo in doppio cieco di 6 mesi (Periodo 1), 17 pazienti hanno ricevuto tadalafil e 18 pazienti hanno ricevuto placebo.

La dose di tadalafil è stata somministrata in base al peso corporeo del paziente alla visita di screening. La maggior parte dei pazienti (25 [71,4%]) era di peso ≥ 40 kg e ha ricevuto 40 mg, mentre i restanti (10 [28,6%]) pesavano da ≥ 25 kg a < 40 kg e hanno ricevuto 20 mg. C'erano 16 pazienti maschi e 19 femmine in questo studio; l'età media della popolazione complessiva era di 14,2 anni (compresa tra 6,2 e 17,9 anni). Nessun paziente di età < 6 anni è stato arruolato nello studio. Le eziologie dell'ipertensione arteriosa polmonare erano prevalentemente IPA (74,3%) e PAH associate a ipertensione polmonare persistente o ricorrente dopo la riparazione di uno shunt congenito sistemico-polmonare (25,7%). La maggior parte dei pazienti era nella classe funzionale WHO II (80%).

L'obiettivo primario del periodo 1 era valutare l'efficacia del tadalafil rispetto al placebo nel migliorare la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dal basale alla settimana 24, come valutato nei pazienti di età compresa tra ≥ 6 e < 18 anni che erano in grado di eseguire un test 6MWD. Per l'analisi primaria (MMRM-modello misto per misure ripetute), la variazione media dei minimi quadrati (errore standard: ES) dal basale a 24 settimane nel 6MWD era di 60 (ES: 20,4) metri per il tadalafil e 37 (ES: 20,8) metri per il placebo.

Inoltre, nei pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra ≥ 2 e < 18 anni, è stato utilizzato un modello esposizione-risposta (ER) per prevedere la distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) sulla base dell'esposizione pediatrica dopo dosi giornaliere di 20 o 40 mg stimata utilizzando un modello di farmacocinetica di popolazione e un modello esposizione-risposta consolidato nell'adulto (H6D-MC-LVGY). Il modello ha dimostrato una somiglianza di risposta tra il 6MWD previsto dal modello e il 6MWD effettivo osservato nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 18 anni dello Studio H6D-MC-LVHV.

Non ci sono stati casi confermati di peggioramento clinico in nessuno dei due gruppi di trattamento durante il periodo 1. La percentuale di pazienti con miglioramento nella classe funzionale WHO dal basale alla settimana 24 è stata del 40% nel gruppo tadalafil rispetto al 20% nel gruppo placebo. Inoltre, è stato osservato un trend positivo della potenziale efficacia nel gruppo tadalafil rispetto al placebo in misurazioni come NT-Pro-BNP (differenza di trattamento: -127,4, 95% CI, da -247,05 a -7,80), parametri ecocardiografici (TAPSE: differenza di trattamento 0,43, 95% CI, da 0,14 a 0,71; ventricolo sinistro EI-sistolico: differenza di trattamento -0,40, 95% CI, da -0,87 a 0,07; ventricolo sinistro EI-diastolico: differenza di trattamento -0,17, 95% CI, da -0,43 a 0,09; 2 pazienti con versamento pericardico segnalato nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo tadalafil) e CGI-I (migliorato nel tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

Dati di estensione a lungo termine

Un totale di 32 pazienti dello studio controllato con placebo (H6D-MC-LVHV) è entrato nel periodo di estensione di 2 anni in aperto (periodo 2) durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto tadalafil alla dose appropriata in relazione alla coorte di peso. L'obiettivo primario del periodo 2 era valutare la sicurezza a lungo termine di tadalafil.

In totale, 26 pazienti hanno completato il follow-up, durante il quale non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Il peggioramento clinico è stato riscontrato in 5 pazienti; uno ha avuto una sincope di nuova insorgenza, due hanno avuto un aumento della dose di antagonista del recettore

dell'endotelina, uno ha avuto l'aggiunta di una nuova terapia concomitante specifica per la PAH e uno è stato ricoverato in ospedale per progressione della PAH. La classe funzionale WHO è stata mantenuta o migliorata nella maggior parte dei pazienti alla fine del periodo 2.

Effetti farmacodinamici nei bambini di età < 6 anni

A causa della disponibilità limitata di misure farmacodinamiche e della mancanza di un obiettivo clinico adeguato e approvato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, l'efficacia in questa popolazione viene estrapolata in base alla corrispondenza dell'esposizione all'intervallo di dose efficace per adulti.

Il dosaggio e l'efficacia di tadalafil non sono stati stabiliti per i bambini di età inferiore a 2 anni.

Distrofia Muscolare di Duchenne

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0.307$) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0.538$). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di tadalafil e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC (0- ∞) a digiuno. Il t_{max} della sospensione orale è ritardato di circa 1 ora rispetto a quello delle compresse, tuttavia la differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. Sebbene le compresse possano essere assunte con o senza cibo, la sospensione orale deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) è ottenuta ad un tempo medio di 4 ore dopo la somministrazione. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di tadalafil e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC (0- ∞). La biodisponibilità assoluta di tadalafil dopo somministrazione orale non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil compresse rivestite con film non sono influenzate dal cibo, pertanto tadalafil compresse può essere assunto con o senza cibo. L'effetto del cibo sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento con la sospensione orale di tadalafil non è stato studiato; pertanto, la sospensione di tadalafil deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera dopo una singola dose di 10 mg) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento. Per i bambini, il tadalafil è stato somministrato negli studi clinici e negli studi post-marketing indipendentemente dal cibo senza problemi di sicurezza.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione è approssimativamente di 77 L allo steady-state, indicando che tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% di tadalafil si lega alle proteine plasmatiche.

Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

Biotrasformazione

Tadalafil è metabolizzato principalmente dal citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13 000 volte meno potente di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

La clearance media di tadalafil, dopo somministrazione orale, è 3,4 L/ora allo steady-state e l'emivita terminale media è 16 ore nei soggetti sani. Tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Linearità/Non linearità

A dosi superiori al range 2,5-20 mg, nei soggetti sani l'esposizione a tadalafil (AUC) aumenta in maniera proporzionale con la dose. Tra 20 mg e 40 mg, è stato osservato un aumento dell'esposizione meno che proporzionale.

Durante la somministrazione di tadalafil 20 mg e 40 mg una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte in 5 giorni e l'esposizione è circa 1,5 volte quella ottenuta dopo una dose singola.

Profili farmacocinetici di popolazione

In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che non avevano ricevuto contemporaneamente bosentan, l'esposizione a tadalafil allo steady-state dopo 40 mg è stata in media del 26% più alta rispetto a quella dei volontari sani. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti della C_{max} rispetto ai volontari sani. I risultati suggeriscono una clearance più bassa di tadalafil nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare rispetto ai volontari sani.

Popolazioni speciali

Anziani

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance di tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni dopo una dose di 10 mg. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

Compromissione renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 mg a 20 mg), l'esposizione (AUC) a tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la C_{max} è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione renale.

Compromissione epatica

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (Classe A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Se viene prescritto il tadalafil, il medico prescrittore deve effettuare un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio. Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil in questi pazienti non è raccomandata.

Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% rispetto al valore dell'AUC nei soggetti sani dopo una dose di 10 mg. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

Etnia

Negli studi di farmacocinetica sono stati inclusi soggetti e pazienti di differenti gruppi etnici e non è stata rilevata alcuna differenza nell'esposizione tipica a tadalafil. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Genere Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione in soggetti sani maschili e femminili dopo dosi singole e multiple di tadalafil. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati di 36 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 2 e < 18 anni, il peso corporeo non ha avuto un impatto sulla clearance di tadalafil; i valori di AUC in tutti i gruppi di peso pediatrici sono simili a quelli dei pazienti adulti alla stessa dose. È stato dimostrato che il peso corporeo è un predittore del picco di esposizione nei bambini; a causa di questo effetto del peso, la dose è di 20 mg al giorno per i pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni e di peso < 40 kg, e si prevede che la C_{max} sia simile a quella dei pazienti pediatrici di peso ≥ 40 kg che assumono 40 mg al giorno. Il T_{max} della formulazione in compresse è stato stimato di circa 4 ore ed è risultato indipendente dal peso corporeo. I valori di emivita di tadalafil sono stati stimati in un intervallo compreso tra 13,6 e 24,2 ore per un intervallo compreso tra 10 e 80 kg di peso corporeo e non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1 000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, la dose con nessun effetto osservato è stata di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il principio attivo libero calcolato a questo dosaggio è stato circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Povidone (K-25)
Sodio laurilsolfato
Poloxamer 188
Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina (PH 101)
Sodio croscarmellosso
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (2910/15 mPa·s) (E464)
Titanio biossido (E171)
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVdC-Al in astucci contenenti 28 e 56 compresse rivestite con film.

Blister monodose perforato di /PVC/PE/PVdC-Al in astucci contenenti 28 x 1 e 56 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2017

Data del rinnovo più recente: 09 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungheria

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Talmanco 20 mg compresse rivestite con film
tadalafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Talmanco 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Talmanco 20 mg compresse rivestite con film
tadalafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Talmanco 20 mg compresse rivestite con film tadalafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Talmanco e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Talmanco
3. Come prendere Talmanco
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Talmanco
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Talmanco e a cosa serve

Talmanco contiene il principio attivo tadalafil.

Talmanco è un trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che aiutano a rilassare i vasi sanguigni dei polmoni, migliorando l'afflusso di sangue ai polmoni. Il risultato è una migliore capacità di fare esercizio fisico.

2. Cosa deve sapere prima di assumere Talmanco

Non prenda Talmanco

- se è allergico a tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta assumendo qualsiasi forma di nitrati come il nitrito di amile usato per il trattamento del dolore al torace. È stato dimostrato che tadalafil aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico
- se in passato ha avuto una perdita della vista - una condizione descritta come "ictus dell'occhio" (neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica - NAION)
- se ha avuto un attacco cardiaco negli ultimi 3 mesi
- se ha la pressione del sangue bassa
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). È stato dimostrato che gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5), come Talmanco, aumentano l'effetto ipotensivo di questomedicinale. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se ha:

- qualsiasi problema al cuore oltre all'ipertensione arteriosa polmonare

- problemi di pressione del sangue
- qualsiasi malattia ereditaria degli occhi
- un'anomalia dei globuli rossi (l'anemia falciforme)
- tumore del midollo osseo (mieloma multiplo)
- tumore delle cellule del sangue (leucemia)
- qualsiasi deformità del pene o erezioni involontarie o persistenti che durano per più di 4 ore
- problemi gravi al fegato
- problemi gravi ai reni

Se ha un'improvvisa diminuzione o perdita della vista o la vista è distorta, offuscata mentre sta prendendo Talmanco, interrompa l'assunzione di Talmanco e contatti immediatamente il medico.

In alcuni pazienti che assumevano tadalafil è stata osservata diminuzione o perdita improvvisa dell'udito. Sebbene non sia noto se l'evento è direttamente correlato al tadalafil, nel caso in cui si verifichi una riduzione o perdita improvvisa dell'udito, contatti immediatamente il medico.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare nei bambini di età inferiore a 2 anni poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Talmanco

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

NON assuma queste compresse se sta già prendendo dei nitrati.

Alcuni medicinali possono essere modificati da Talmanco o potrebbero modificare il modo con cui agisce Talmanco. Informi il medico o il farmacista se sta già assumendo:

- bosentan (un altro trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare)
- nitrati (per il dolore al torace)
- alfa-bloccanti usati per trattare l'aumento della pressione del sangue o problemi della prostata
- riociguat
- rifampicina (per trattare infezioni batteriche)
- compresse di ketoconazolo (per trattare infezioni fungine)
- ritonavir (per il trattamento dell'HIV)
- compresse per la disfunzione erettile (inibitori della PDE5)

Talmanco con alcol

L'assunzione di bevande alcoliche può temporaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se ha preso o ha intenzione di prendere Talmanco, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (oltre 5 unità di alcol) perché ciò può aumentare il rischio di capogiro nel momento in cui si alza in piedi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non assuma questo medicinale in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario e ne abbia discusso con il medico.

Non allatti mentre sta prendendo queste compresse perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale se è in gravidanza o sta allattando.

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. È improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È stato riportato capogiro. Controlli attentamente come reagisce a questo medicinale prima di guidare veicoli o usare macchinari.

Talmanco contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Talmanco

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Talmanco è disponibile in compresse da 20 mg. Deglutisca le compresse intere con dell'acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Ipertensione arteriosa polmonare negli adulti

La dose abituale è di due compresse da 20 mg assunte una volta al giorno. Deve assumere le compresse nello stesso momento, una dopo l'altra. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere una sola compressa da 20 mg al giorno.

Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni) che pesano almeno 40 kg

La dose raccomandata è di due compresse da 20 mg assunte una volta al giorno. Entrambe le compresse devono essere assunte contemporaneamente, una dopo l'altra. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere solo una compressa da 20 mg al giorno.

Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni) che pesano meno di 40 kg

La dose raccomandata è di una compressa da 20 mg una volta al giorno. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere 10 mg una volta al giorno.

Altre forme di questo medicinale possono essere più adatte ai bambini; chiedi al medico o al farmacista.

Se prende più Talmanco di quanto deve

Se lei o qualcun altro prende più compresse di quanto deve, lo riferisca al medico o vada immediatamente all'ospedale portando con sé il medicinale o la confezione. È possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Talmanco

Prenda la dose non appena se ne ricorda se è entro 8 ore da quando avrebbe dovuto prendere la sua dose. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Talmanco

Non interrompa il trattamento a meno che non lo decida il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'assunzione del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee.
- dolore al petto – non usi nitrati, ma cerchi immediata assistenza medica.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- priapismo, un'erezione prolungata e talvolta dolorosa dopo l'assunzione di questo medicinale. Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.

Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- improvvisa perdita della vista.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista.

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa.
- vampate, congestione nasale e del seno nasale (sensazione di naso chiuso).
- nausea, indigestione (inclusi dolori o disturbi addominali).
- dolori muscolari, dolore alla schiena e alle estremità (incluso fastidio agli arti).

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- vista annebbiata,
- pressione del sangue bassa,
- sanguinamento nasale,
- vomito,
- sanguinamento uterino aumentato o anormale,
- gonfiore del viso,
- reflusso acido,
- emicrania,
- battito cardiaco irregolare,
- svenimento.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- convulsioni,
- perdita di memoria transitoria,
- orticaria,
- sudorazione eccessiva,
- sanguinamento del pene,
- presenza di sangue nello sperma e/o nelle urine,
- pressione del sangue alta,
- battito cardiaco accelerato,
- morte cardiaca improvvisa,
- ronzio alle orecchie.

Gli inibitori della PDE5 sono usati anche per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini. Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati **raramente** (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000):

- Parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi e reazione allergica grave che causa gonfiore del viso o della gola. È stata segnalata inoltre improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati in uomini che assumevano tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile. Questi eventi non sono stati osservati negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare e pertanto la frequenza **non è nota** (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili):

- gonfiore delle palpebre, indolenzimento agli occhi, occhi rossi, attacco cardiaco e ictus.

Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati negli uomini che assumono Tadalafil. Questi includono:

- visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista (frequenza non nota).

La maggior parte ma non tutti gli uomini per i quali sono stati segnalati battito cardiaco accelerato, battito cardiaco irregolare, attacco cardiaco, ictus e morte cardiaca improvvisa avevano problemi cardiaci accertati prima di prendere tadalafil. Non è possibile determinare se questi eventi erano associati direttamente a tadalafil.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Talmanco

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Talmanco

- Il principio attivo è tadalafil. Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.
- Gli altri ingredienti presenti nel nucleo delle compresse sono povidone, sodio laurilsolfato, poloxamer 188, lattosio anidro (vedere paragrafo 2 'Talmanco contiene lattosio e sodio'), cellulosa microcristallina (PH 101), sodio croscarmellosso, silice colloidale anidra e magnesio stearato. Il film di rivestimento contiene lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 'Talmanco contiene lattosio e sodio'), ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171) e triacetina.

Descrizione dell'aspetto di Talmanco e contenuto della confezione

Questo medicinale è una compressa bianca, rivestita con film, rotonda, biconvessa, con bordo smussato con impresso 'M' su un lato e 'TA20' sull'altro lato.

Questo medicinale è disponibile in blister contenenti 28 o 56 compresse e in blister monodose perforati contenenti 28 x 1 o 56 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttori

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungheria

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49800 0700 800

Nederland

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

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

Substiparm
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

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Questo foglio illustrativo è aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.