

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Talmanco 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio (*tadalafilum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 237,9 mg laktozės (234,5 mg bevandenės laktozės pavidalu, 3,4 mg monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Balta, plėvele dengta, apvali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais (maždaug 10,7 mm skersmens), vienoje jos pusėje įspausta „M“, kitoje – „TA20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems

II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas veiksmingas gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su kolageno (kraujagyslių) liga.

Vaikų populiacija

Dvejų (2) metų bei vyresnių vaikų populiacijos pacientų II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 40 mg (dvi po 20 mg plėvele dengtos tabletės) vieną kartą per parą.

Vaikų populiacija (nuo 2 iki 17 metų)

Rekomenduojamos dozės vieną kartą per parą, kurios priklauso nuo vaikų populiacijos pacientų amžiaus ir kūno masės kategorijos, yra pateiktos toliau.

Vaikų populiacijos pacientų amžius ir (arba) kūno masė	Rekomenduojama paros dozė ir dozavimo režimas
2 metų ir vyresni Kūno masė ≥ 40 kg Kūno masė < 40 kg	40 mg (dvi 20 mg tabletės) vieną kartą per parą. 20 mg (viena 20 mg tabletė arba 10 ml geriamosios suspensijos (GS), 2 mg/ml tadafafilio*) vieną kartą per parą.

* Geriamoji suspensija skirta vaikų populiacijos pacientų, kuriems reikia vartoti 20 mg dozę ir negali nuryti tablečių, vartojimui.

Klinikinių tyrimų duomenų apie farmakokinetiką ir veiksmingumą jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra. Tinkamiausia tadafafilio dozė vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus nenustatyta. Todėl šio amžiaus pacientams tadafafilio vartoti nerekomenduojama.

Pavėluota dozė, praleista dozė arba vėmimas

Pavėlavus išgerti tadafafilio, tą pačią dieną dozę reikia išgerti nekeičiant tolesnio dozavimo plano. Pacientui praleidus dozę, papildomos dozės gerti nereikia.

Vėmimo atveju pacientui papildomos dozės gerti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 20 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 40 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 10 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgus į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Klinikinės patirties gydant pacientus, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), yra nedaug, todėl gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 20 mg dozę vieną kartą per parą.

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 10 mg dozę vieną kartą per parą.

Gydant bet kurio amžiaus pacientus, jeigu skiriama vartoti tadafafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Tyrimų su pacientais, kurie serga

sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 2 metų)

Tadafilio dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientams dar nenustatytas. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

Talmanco reikia vartoti per burną.

Reikia nuryti visą plėvele dengtą tabletę valgant arba nevalgius užsigeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminis miokardo infarktas per praėjusias 90 parų.

Sunki hipotenzija (< 90/50 mm Hg).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadafilis stiprina nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį. Manoma, kad taip yra dėl bendro nitratų ir tadafilio poveikio azoto oksido ir cGMF grandinei. Todėl tadafilio draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.5 skyrių).

Penktojo tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius, įskaitant tadafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION]*), nepriklausomai nuo to, ar tai buvo susiję, ar nesusiję su ankstesniu fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių vartojimu. (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių ligos

PAH klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo toliau išvardytų grupių pacientai, sergantys kardiovaskuline liga:

- pacientai, kurie serga kliniškai reikšminga aortos ir dviburio vožtuvo liga;
- pacientai, kuriems yra perikardo suspaudimas;
- pacientai, kurie serga restrikcine arba stazine kardiomiopatija;
- pacientai, kuriems yra reikšmingas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas;
- pacientai, kuriems yra gyvybei pavojingos aritmijos;
- pacientai, kuriems pasireiškė išeminės širdies ligos simptomų;
- pacientai, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija.

Klinikinių duomenų apie tadafilio saugumą tokiems pacientams nėra, todėl jiems tadafilio vartoti nerekomenduojama.

Plaučių kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai pasunkinti pacientų, kurie serga plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių sistemos būklę. Klinikinių tyrimų duomenų apie tadafilio vartojimą pacientams, kurie serga venų okliuzine liga, nėra, todėl tokiems pacientams

tadalafilio vartoti nerekomenduojama. Jeigu vartojant tadalafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia pagalvoti, kad tai gali būti susiję su PVOL.

Tadalafilis sukelia sisteminį vazodilacinį poveikį, dėl kurio gali pasireikšti trumpalaikis kraujospūdžio sumažėjimas. Gydytojas turi numatyti, kad dėl tokios vazodilatacijos gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis pacientams, kuriems yra tam tikrų gretutinių būklių, pavyzdžiui, sunki kraujo tekėjimo iš kairiojo skilvelio obstrukcija, skysčių netekimas, autonominė hipotenzija, arba pacientams, kuriems pasireiškia hipotenzija poilsio metu.

Kai kuriems pacientams, kurie vartoja alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių, kartu pavartojus tadalafilio, gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Todėl tadalafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

Regėjimas

Buvo pranešta apie su tadalafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimus, įskaitant centrinę serozinę chorioretinopatiją (CSCR), ir *NAION* atvejus. Nutraukus tadalafilio vartojimą, dauguma atvejų CSCR išnyko savaime. Vertinant *NAION*, stebėjimo tyrimų duomenų analizė rodo didesnę ūminės *NAION* riziką tadalafilį arba kitokį FDE5 inhibitorių vartojantiems vyrams, kuriems pasireiškia erekcijos funkcijos sutrikimas. Tai gali būti svarbu visiems tadalafilį vartojantiems pacientams, todėl pacientui reikia paaiškinti, kad staiga sutrikus regėjimui, sumažėjus regos aštrumui ir (arba) atsiradus matomo vaizdo iškraipymų, reikia nutraukti tadalafilio vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių). Vaistinį preparatą nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuota įgimta degeneracinė tinklainės liga, įskaitant pigmentinę retinitą, nes tokie pacientai nedalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas

Buvo gauta pranešimų apie staigų klausos netekimą pavartojus tadalafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., amžius, cukrinis diabetas, hipertenzija, ankstesnio klausos netekimo anamnezė ir susijusios jungiamojo audinio ligos), pacientą būtina įspėti, kad staiga susilpnėjus klausai ar netekus klausos, tadalafilio vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Tadalafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadalafilio ekspozicija (*AUC*), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta, todėl tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Gauta pranešimų, kad FDE5 inhibitoriais gydytiems vyrams pasireiškė priapizmas. Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jei priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažeida ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadalafilį reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė ar Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, dauginė mieloma arba leukozė).

Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais ir inhibitoriais

Pacientams, kurie ilgą laiką vartoja stiprius CYP3A4 induktorius, pavyzdžiui, rifampiciną, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie kartu vartoja CYP3A4 inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą ar ritonavirą, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Tadafafilio vartojimo kartu su kitokiais FDE5 inhibitoriais arba kitais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo saugumas ir veiksmingumas netirti. Pacientus reikia perspėti, kad tadafafilio vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais negalima.

Prostaciklinas ir jo analogai

Kontroliuojamųjų klinikinių tadafafilio vartojimo kartu su prostaciklinu ar jo analogais veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta. Dėl to šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu reikia atsargiai.

Bozentanas

Tadafafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Talmanco sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis tadafafilui

Citochromo P450 inhibitoriai

Azolių grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., ketokonazolas)

Ketokonazolas (200 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (10 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 2 kartus, o C_{max} 15%, palyginti su AUC ir C_{max} rodmenimis, vartojant vieną tadafilį. Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 4 kartus, o C_{max} 22%.

Proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras)

Ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus ir neveikė C_{max} . Ritonaviras (500 mg arba 600 mg du kartus per parą) vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) padidino 32%, o C_{max} sumažino 30%.

Citochromo P450 induktoriai

Endotelino 1 receptorių antagonistai (pvz., bozentanas)

Vartojant kartu kartotines dozes, bozentanas (125 mg du kartus per parą), kuris yra CYP2C9 ir CYP3A4 substratas bei vidutiniško stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 induktorius, sumažino tadafafilio (40 mg vieną kartą per parą) sisteminę ekspoziciją 42 %, o C_{max} – 27 %. Tadafafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tadafilis neveikia bozentano ar jo metabolitų ekspozicijos (AUC ir C_{max}).

Tadalafilio vartojimo kartu su kitais endotelino 1 receptorių antagonistais saugumo ir veiksmingumo tyrimų neatlikta.

Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas)

CYP3A4 induktorius rifampicinas (600 mg per parą) sumažino tadalafilio *AUC* 88 %, o *C_{max}* 46 %, palyginti su *AUC* ir *C_{max}* rodmenimis, vartojant vieną tadalafilį (10 mg).

Tadalafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nitratai

Klinikinių tyrimų duomenimis, tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg) sustiprino hipotenzinį nitratų poveikį. Tokia sąveika truko ilgiau kaip 24 valandas ir nebepasireiškė, praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės suvartojimo. Dėl to tadalafilio draudžiama vartoti pacientams, kurie vartoja bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.3 skyrių).

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)

Tadalafilio vartojant (5 mg per parą ir 20 mg vienkartinę dozę) kartu su doksazosinu (4 mg ir 8 mg per parą), reikšmingai sustiprėja šio alfa adrenoblokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis. Toks poveikis trunka ne mažiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomų, įskaitant apalpinimą. Todėl toks derinys nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, atliktų su nedideliu skaičiumi sveikų savanorių, vartojusių alfuzozino ar tamsulozino, metu tokio poveikio nenustatyta.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirtas tadalafilio (10 mg ir 20 mg) gebėjimas sustiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų klasės, taikant arba monoterapiją, arba sudėtinį gydymą. Keletą antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojusiems pacientams, kurių hipertenzija nebuvo gerai kontroliuojama, pasireiškė didesnis kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kraujospūdis buvo kontroliuojamas gerai ir kuriems pasireiškė tik minimalus sumažėjimas, panašus į sveikų tiriamųjų. Pacientams, kurie kartu vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris dažniausiai būna nedidelis ir kliniškai nereikšmingas (išimtis – doksazosinas, žr. pirmiau).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtoje populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)

10 mg tadalafilio dozę vartojant kartu su teofilinu (neselektyvus fosfodiesterazės inhibitorius), farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis pasireiškė tik nežymiu širdies susitraukimų dažnio padidėjimu (3,5 karto per min [k/min]).

CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)

Tadalafilis (10 mg ir 20 mg) kliniškai reikšmingai neveikė S-varfarino ar R-varfarino (CYP2C9 substratas) ekspozicijos (*AUC*) ir neturėjo įtakos varfarino sukeltiems protrombino laiko pokyčiams.

Acetilsalicilo rūgštis

Tadalafilis (10 mg ir 20 mg) nepailgino acetilsalicilo rūgšties sukulto kraujavimo laiko.

P-glikoproteino substratai (pvz., digoksinas)

Tadalafilis (40 mg vieną kartą per parą) kliniškai reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos.

Geriamieji kontraceptikai

Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, tadafafilis (40 mg vieną kartą per parą) padidino etinilestradiolio ekspoziciją (AUC) 26%, o C_{max} 70%, palyginti su kartu su placebo vartojamais geriamaisiais kontraceptikais. Statistiškai reikšmingo tadafafilio poveikio levonorgestreliui nebuvo, tai rodo, kad poveikis etinilestradioliui pasireiškia dėl to, kad tadafafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

Terbutalinas

Panašaus AUC ir C_{max} padidėjimo, kaip ir vartojant etinilestradiolį, galima tikėtis per burną vartojant terbutaliną, greičiausiai dėl to, kad tadafafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

Alkoholis

Kartu vartojamas tadafafilis (10 mg ar 20 mg) neveikė alkoholio koncentracijos. Be to, pavartojus kartu alkoholio, tadafafilio koncentracijos pokyčių nepastebėta. Tadafafilis (20 mg) nesustiprino alkoholio sukeltos kraujospūdžio sumažėjimo (0,7 g/kg arba maždaug 180 ml 40 % alkoholio [degtinės] 80 kg sveriančiam vyrui), bet kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė pozicinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadafafilis (10 mg) nesustiprino alkoholio poveikio pažinimo funkcijai.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, tariamojo klirenso (CL/F) rodmenys ir bozentano poveikis CL/F vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašūs į PAH sergančių suaugusių pacientų. Kartu su bozentanu vartojamo tadafafilio dozės keisti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys apie tadafafilio vartojimą nėštumo metu riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu tadafafilio geriau nevertoti.

Žindymas

Turimi farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadafafilis išsiskiria į pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Tadafafilio žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Vaisingumas

Pastebėtas poveikis šunims, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai parodė, kad žmonėms toks poveikis nėra tikėtinas, tačiau kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tadafafilis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Nors klinikinių tyrimų metu tadafafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą jis turi žinoti, kaip į tadafafilį reaguoja.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, pasireiškusios $\geq 10\%$ pacientų gydymo 40 mg tadafilio doze grupėje, buvo galvos skausmas, pykinimas, nugaros skausmas, dispepsija, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, mialgija, nazofaringitas ir galūnių skausmas. Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos ir paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo. Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas vyresniems nei 75 metų pacientams nedaug.

Pagrindžiamojo placebo kontroliuojamojo PAH gydymo tadafiliu tyrimo duomenimis, tadafiliu iš viso buvo gydyti 323 pacientai, kurie vartojo nuo 2,5 mg iki 40 mg dozes vieną kartą per parą, ir 82 pacientai vartojo placebo. Gydymas truko 16 savaitių. Bendras pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažas (tadafilio 11%, placebo 16%). Trys šimtai penkiasdešimt septyni (357) tiriamieji, kurie baigė pagrindžiamąjį tyrimą, toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęsimo tyrime. Buvo tirtos 20 mg ir 40 mg dozės vieną kartą per parą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios placebo kontroliuojamojo tyrimo metu pasireiškė pacientams, kurie sirgo PAH ir buvo gydyti tadafiliu. Be to, į lentelę įtrauktos kai kurios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tadafiliu klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato patekimo į rinką. Šie reiškiniai buvo priskirti arba prie dažnio „nežinomas“, kadangi PAH sergantiems pacientams dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis, arba prie dažnio, paremto pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo tadafilio tyrimo klinikinio tyrimo duomenimis.

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas ¹
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>				
	Padidėjusio jautrumo reakcijos ⁵			Angioneurozinė edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>				
Galvos skausmas ⁶	Apalpimas (sinkopė), Migrena ⁵	Traukuliai ⁵ Laikina amnezija ⁵		Insultas ² (įskaitant kraujavimo reiškinius)
<i>Akių sutrikimai</i>				
	Miglotas matymas			Ne arteritito sukelta priekinė regos nervo neuropatija (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija, regėjimo lauko defektas, centrinė serozinė chorioretinopatija
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				
		Ūžesys (tinnitus)		Staigus klausos netekimas
<i>Širdies sutrikimai</i>				
	Palpitacijos ^{2,5}	Staigi širdinė mirtis ^{2,5} , tachikardija ^{2,5}		Nestabilioji krūtinės angina, skilvelinė aritmija, miokardo infarktas ²

Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas ¹
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>				
Trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas	Hipotenzija	Hipertenzija		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>				
Nazofaringitas (įskaitant nosies užsikimšimą, nosies ančių paburkimą ir rinitą)	Kraujavimas iš nosies			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>				
Pykinimas, Dispepsija (įskaitant pilvo skausmą/ diskomfortą ³)	Vėmimas, Gastroezofaginis refluksas			
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>				
	Išbėrimas	Dilgėlinė ⁵ , Hiperhidrozė (prakaitavimas) ⁵		Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas Eksfoliacinis dermatitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				
Mialgija, Nugaros skausmas, Galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą)				
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>				
		Hematurija		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>				
	Kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas ⁴	Priapizmas ⁵ , kraujavimas iš varpos, hematospermija		Ilgalaikė erekcija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>				
	Veido edema, krūtinės skausmas ²			

¹ Reiškiniai, apie kuriuos nepranešta registracijos tyrimų metu ir jų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis.

² Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, prieš pradėdami tyrimą buvo kardiovaskulinės rizikos veiksniai.

³ Apima tokius *MedDRA* terminus: pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir skrandžio diskomfortas.

⁴ Apima klinikinius ne *MedDRA* terminus: nenormalus/pernelyg gausus menstruacinis kraujavimas, pavyzdžiui, menoragija, metroragija, menometroragija ar kraujavimas iš makšties.

⁵ Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis; be to, dažnio įvertinimas yra paremtas tik 1 ar 2 pacientų, kuriems nepageidaujama reakcija pasireiškė pagrindinio placebo kontroliuojamo tadafafilio tyrimo metu, duomenimis.

⁶ Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas. Galvos skausmas gali pasireikšti gydymo pradžioje ir su laiku silpnėti, net gydymą tęsiant.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) metu tadafafilu buvo gydyti iš viso 51 PAH sergantis 2,5–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientas. Stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką tyrimo (H6D-JE-TD01) metu tadafafilu iš viso buvo gydytas 391 PAH sergantis

vaikų populiacijos pacientas (nuo naujagimių iki mažiau kaip 18 metų). Vaikams ir paaugliams po tadafilio pavartojimo pasireišusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas buvo panašūs į suaugusiųjų. Dėl tyrimo plano, imties dydžio, lyties, amžiaus intervalo ir dozių skirtumų šių tyrimų saugumo išvados išsamiai aprašytos atskirai toliau.

Placebu kontroliuojamas klininis tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVHV)

Remiantis atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 35 nuo 6,2 iki 17,9 metų PAH sergantys pacientai (amžiaus mediana – 14,2 metų), iš viso 17 pacientų buvo gydyti tadafiliu 20 mg (vidutinės kūno masės [nuo ≥ 25 kg iki < 40 kg] grupė) arba 40 mg (didelės kūno masės ≥ 40 kg] grupė) dozėmis vieną kartą per parą ir 18 pacientų vartojo placebą 24 savaites. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė 2 ar daugiau tadafiliu gydytų pacientų, buvo galvos skausmas (29,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir gripas (abiem atvejais po 17,6 %) bei artralgija ir kraujavimas iš nosies (abiem atvejais po 11,8 %). Pranešimų apie mirties atvejus ar sunkius nepageidaujamus reiškinius negauta. Trisdešimt du (32) iš 35 vaikų populiacijos pacientų, kurie buvo gydyti trumpo placebu kontroliuojamo tyrimo metu, perėjo į vaistinio preparato vartojimo pratęsimo atviru būdu 24 mėnesių trukmės ilgalaikį tyrimą ir stebėjimo laikotarpį užbaigė 26 pacientai. Naujų saugumo signalų nepastebėta.

Nekontroliuojamas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVIG)

Remiantis dozės didinimo vaikų populiacijoje tyrimo duomenimis, 19 pacientų, kurių amžiaus mediana – 10,9 metų [kitimo sritis – 2,5–17 metų] vartojo tadafilio vieną kartą per parą: gydymo atviru būdu trukmė – 10 savaičių (1 laikotarpis) ir vartojimas buvo pratęstas iki papildomų 24 mėnesių (2 laikotarpis). Buvo pranešta, kad sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 8 pacientams (42,1 %). Tai buvo plaučių hipertenzija (21,0 %), virusinė infekcija (10,5 %) ir širdies nepakankamumas, gastritas, karščiavimas, 1 tipo cukrinis diabetas, febriliniai traukuliai, būseną prieš apalpstant (presinkopė), priepuoliai ir kiaušidžių cista (kiekvieną atvejų po 5,3 %). Gydymo dėl nepageidaujamų reiškinų nenutraukė nė vienas pacientas. Buvo pranešta, kad gydymo sukeltus nepageidaujamus reiškinus patyrė 18 pacientų (94,7 %), o dažniausiai pasireiškę (≥ 5 pacientų) gydymo sukelti nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, karščiavimas, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir vėmimas. Buvo pranešta apie du mirties atvejus.

Tyrimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-JE-TD01)

Saugumo duomenys buvo surinkti Japonijoje atlikto stebimojo tyrimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką, į kurį buvo įtrauktas 391 vaikų populiacijos PAH sergantis pacientas, metu (ilgiausias stebėjimo laikotarpis – 2 metai). Šiame tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus vidurkis – $5,7 \pm 5,3$ metų, įskaitant 79 pacientus, kuriems buvo mažiau kaip 1 metai, 41 – nuo 1 iki mažiau kaip 2 metų, 122 – 2–6 metų, 110 – 7–14 metų ir 39 – 15–17 metų. Buvo pranešta, kad 123 pacientams (31,5 %) pasireiškė nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamų reiškinų (≥ 5 pacientų) dažnis: plautinė hipertenzija (3,6 %), galvos skausmas (2,8 %), širdies nepakankamumas ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas (abiem atvejais po 2,0 %), kraujavimas iš nosies ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (abiem atvejais po 1,8 %), bronchitas, viduriavimas ir nenormali kepenų funkcija (kiekvieną atvejų po 1,5 %) bei gastroenteritas, baltymų netekimo gastroenteropatija ir aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (kiekvieną atvejų po 1,3 %). Sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis – 12,0 % (≥ 3 pacientų), įskaitant plautinę hipertenziją (3,6 %), širdies nepakankamumą (1,5 %) ir pneumoniją (0,8 %). Buvo pranešta apie 16 mirties atvejų (4,1 %). Nė vienas atvejis nebuvo susijęs su tadafiliu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede nurodyta](#) nacionaline pranešimo sistema.

Field Code Changed

4.9 Perdozavimas

Sveiki suaugę tiriamieji gėrė ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, ir pacientai, kuriems diagnozuotas erekcijos funkcijos sutrikimas, vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pat, kaip vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadafafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai nuo erekcijos disfunkcijos, ATC kodas – G04BE08

Veikimo mechanizmas

Tadafafilis yra stipriai veikiantis fermento FDE5, kuris yra atsakingas už ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) suirimą, inhibitorius. Plautinės arterinės hipertenzijos atveju būna sutrikęs azoto oksido išsiskyrimas iš endotelio, dėl to plaučių kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse būna sumažėjusi cGMF koncentracija. FDE5 yra pagrindinė plaučių kraujagyslių fosfodiesterazė. Dėl tadafafilio sukkelto FDE5 slopinimo, padidėja cGMF koncentracija, dėl to atsipalaiduoja plaučių kraujagyslių lygieji raumenys ir plaučių kraujagyslės išsiplečia.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadafafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, skeleto raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadafafilis veikia daug stipriau negu kitas fosfodiesterazes. FDE5 jis veikia > 10 000 kartų stipriau nei FDE1, FDE2 ar FDE4, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. Tadafafilis veikia FDE5 > 10 000 kartų stipriau nei FDE3, t.y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad jis labiau veikia ne FDE3, bet FDE5, yra svarbu, nes FDE3 dalyvauja širdies susitraukime. Be to, tadafafilis veikia FDE5 maždaug 700 kartų stipriau nei FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris dalyvauja šviesos perdavime. Be to, tadafafilis veikia FDE5 > 10 000 kartų stipriau nei FDE7-FDE10.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų plautinė arterinė hipertenzija

Dvigubai koduotu būdu atliktas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 405 pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija. Pagal pagrindinio gydymo planą buvo galima vartoti bozentaną (pastovią palaikomąją dozę iki 125 mg du kartus per parą) ir taikyti ilgalaikį gydymą antikoagulantais, digoksinu, diuretikais ir deguonimi. Tyrimo metu daugiau nei pusė (53,3%) pacientų kartu buvo gydyti bozentanu.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo priskirti vienai iš penkių gydymo grupių (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadafafilio arba placebo). Pacientai buvo ne jaunesni kaip 12 metų ir jiems buvo diagnozuota PAH, kuri buvo idiopatinė arba susijusi su kolagenoze, apetitą mažinančių vaistinių preparatų vartojimu, žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, prieširdžių pertvaros defektu ar ne anksčiau kaip po vienerių metų po chirurginės įgimto sisteminės plautinės kraujotakos šunto koregavimo operacijos (pavyzdžiui, skilvelių pertvaros defekto, atviro arterinio latako). Vidutinis visų pacientų amžius buvo 54 metai (nuo 14 iki 90 metų), daugumą iš jų sudarė europidai (80,5 %) ir moterys (78,3 %). Pagal etiologiją plautinė arterinė hipertenzija (PAH) dažniausiai buvo idiopatinė PAH (61,0 %) arba susijusi su kolagenoze (23,5 %). Daugumai pacientų pagal Pasaulinę sveikatos organizaciją (PSO) diagnozuota III (65,2 %) arba II (32,1 %) funkcinės klasės sutrikimas. Prieš pradėdant tyrimą vidutinis per 6 minutes nueitas atstumas (angl. *the 6 minute walk distance, 6MWD*) buvo 343,6 metrai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių ėjimo mėginio (6MWD) atstumo pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu. Tik vartojant 40 mg tadafafilio dozę, koreguojant pagal placebo, buvo pasiekta pagal protokolą numatyto reikšmingumo lygio 6MWD pailgėjimo mediana – 26 metrai ($p = 0,0004$; 95% PI: 9,5, 44,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) (vidutiniškai 33 metrai, 95% PI: 15,2, 50,3). Ėjimo atstumas pradėjo ilgėti nuo 8 gydymo savaitės. Reikšmingas 6MWD pailgėjimas ($p < 0,01$) nustatytas 12-tą savaitę, kai pacientų buvo paprašyta išgerti tiriamąjį vaistinį preparatą vėliau, kad atitiktų mažiausiąją veikliosios medžiagos koncentraciją. Tyrimo duomenys pogrupiuose pagal amžių, lytį, PAH etiologiją ir pradinę funkcinę klasę pagal PSO bei 6MWD tyrimo duomenys dažniausiai buvo vienodi. Placebu koreguotas vidutinis 6MWD pailgėjimas buvo 17 metrų ($p = 0,09$; 95 % PI: -7,1, 43,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) (vidutiniškai 23 metrai, 95 % PI: -2,4, 47,8) pacientams, kurie vartojo 40 mg tadafafilio papildomai kartu su bozentanu ($n = 39$) ir 39 metrai ($p < 0,01$, 95% PI: 13,0, 66,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) (vidutiniškai 44 metrai, 95% PI: 19,7, 69,0) pacientams, kurie vartojo 40 mg vieno tadafafilio ($n = 37$).

Funkcinė klasė pagal PSO 16-tą savaitę pagerėjo panašiai daliai 40 mg tadafafilio ir placebo grupės pacientų (23 %, palyginti su 21 %). Klinikinės būklės pasunkėjimo 16-tą savaitę dažnis pacientų, vartojusių 40 mg tadafafilio, buvo mažesnis (5 %; 4 iš 79 pacientų) nei placebo grupėje (16 %; 13 iš 82 pacientų). Pokytis pagal Borg dusulio skalę buvo mažas ir nereikšmingas ir placebo, ir 40 mg tadafafilio grupėje.

Be to, vartojant 40 mg tadafafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas fizinio funkcionavimo, fizinės būklės, fizinio skausmo, bendrosios sveikatos, gyvybingumo ir socialinio funkcionavimo domenų pagal SF-36 pagerėjimas. Nebuvo emocinio ir protinio domenų pagal SF-36 pagerėjimo. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas judrumo, apsitarnavimo, įprastinės veiklos, skausmo/diskomforto, nerimo/depresijos dedamųjų pagerėjimas pagal EuroQol (EQ-5D) Jungtinių Amerikos Valstijų ir Jungtinės Karalystės indekso balą bei regimosios analogijos skalę (angl., *the visual analogue scale VAS*).

Buvo iširta 93 pacientų kardiopulmoninė kraujotaka. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, padidėjo širdies išstūmimo tūris (0,6 l/min.) ir sumažėjo plautinis arterinis spaudimas (-4,3 mm Hg) bei plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (-209 din.s/cm⁵), palyginti su buvusiu prieš tyrimą ($p < 0,05$). Vis dėlto vėlesnė po tyrimo atlikta analizė rodo, kad kardiopulmoninės kraujotakos parametrų, palyginti su pradiniais, pokyčių gydymo 40 mg tadafafilio grupėje skirtumas, palyginti su placebo, nėra reikšmingas.

Ilgalaikis gydymas

357 placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavę pacientai toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęsimo tyrime. Iš jų, 311 pacientų buvo gydyti tadafafilium bent 6 mėnesius ir 293 – vienerius metus (ekspozicijos mediana – 365 paros, kitimo sritis – nuo 2 iki 415 parų). Vienerius metus išgyvenusių pacientų, apie kuriuos turima duomenų, dalis buvo 96,4 %. Be to, pacientų, kurie vartojo tadafafilį vienerius metus, 6 minučių ėjimo mėginio atstumas ir funkcinė klasė pagal PSO nepakito.

Sveikiems tiriamiesiems 20 mg tadafafilio, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mm Hg ir 0,8 mm Hg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mm Hg ir 4,6 mm Hg) nesukėlė ir reikšmingai širdies susitraukimų dažnio nekeitė.

Tiriant tadafafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos/žalios) skyrimo naudojant Farnsworth-Munsell 100-hue testą. Šie duomenys atitinka mažą tadafafilio afinitetą FDE6 palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo mažas ($< 0,1\%$).

Buvo atlikti 3 tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) tadafafilio dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadafafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir

koncentracijos sumažėjimas, kuris klinikai vargu ar gali būti reikšmingas. Su kitų parametru, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekio, pokyčiais minėtas sumažėjimas nebuvo susijęs.

Vaikų populiacija

Vaikų plautinė arterinė hipertenzija

Iš viso 35 PAH sergantys vaikų populiacijos pacientai nuo 6 metų, bet jaunesni kaip 18 metų buvo gydomi 2 laikotarpių papildomo gydymo (papildant jau pacientui skiriamą gydymą endotelino receptorių antagonistu) tyrimo metu (H6D-MC-LVHV), kurio tikslas – įvertinti tadafafilio veiksmingumą, saugumą ir farmakokinetiką. Per 6 mėnesių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį (1 laikotarpis) 17 pacientų vartojo tadafafilį ir 18 pacientų – placebo.

Skiriama tadafafilio dozė priklausė nuo paciento kūno masės atrankos apsilankymo metu. Daugumos pacientų kūno masė buvo 40 kg ar didesnė (25 [71,4 %]) ir jie vartojo 40 mg dozę, likusios dalies pacientų (10 [28,6 %]) kūno masė buvo nuo 25 kg ir didesnė, bet ne didesnė kaip 40 kg ir jie vartojo 20 mg dozę. Šiame tyrime dalyvavo 16 vyriškos ir 19 moteriškos lyties pacientų. Amžiaus mediana bendrojoje populiacijoje – 14,2 metų (kitimo sritis – 6,2–17,9 metų). Į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno jaunesnio kaip 6 metų paciento. Vyraujanti plautinės arterinės hipertenzijos etiologija – IPAH (74,3 %) ir PAH, susijusi su išliekančia arba pasikartojančia plautine hipertenzija po įgimto plaučių šunto į sisteminę kraujotaką koregavimo (25,7 %). Daugumos pacientų (80 %) liga buvo priskirta PSO II funkciniai klasei.

Pagrindinis 1 laikotarpio tikslas – įvertinti tadafafilio, palyginti su placebo, veiksmingumą gerinant *6MWD* per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės, tiriant nuo 6 metų ir vyresnius, bet ne vyresnius kaip 18 metų pacientus, kurie buvo pakankamai subrendę, kad gebėtų atlikti *6MWD* testą. Remiantis pirmine analize (mišrūs kartotinių matavimų modeliai – angl. *Mixed Models for Repeated Measures*, MMRM), *6MWD* mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares*, LS) vidutinis (standartinė paklaida, SP) pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, buvo 60 (SP – 20,4) metrų, vartojant tadafafilį, ir 37 (SP – 20,8) metrai, vartojant placebo.

Be to, remiantis PAH sergančių vaikų populiacijos pacientų, kuriems yra 2 ir daugiau metų, bet ne vyresnių kaip 18 metų, duomenimis, *6MWD* prognozuoti buvo naudojamas ekspozicijos – atsako (angl. *exposure-response*, ER) modelis, atsižvelgiant į ekspoziciją vaikų organizme po 20 arba 40 mg paros dozių, apskaičiuotų naudojant farmakokinetikos populiacijoje modelį ir suaugusiesiems nustatytą ER modelį (H6D-MC-LVGY). Modelis atskleidė atsako panašumą tarp prognozuojamo modelio ir faktiškai išmatuoto *6MWD* vaikams nuo 6 iki ne daugiau kaip 18 metų H6D-MC-LVHV tyrimo metu.

Nė vienoje gydymo grupėje per 1 laikotarpį nebuvo patvirtintų klinikinės būklės pasunkėjimo atvejų. Pacientų, kurių PSO funkcinė klasė 24-ąją savaitę pagerėjo, palyginti su pradine būkle, dalis tadafafilio grupėje sudarė 40 %, palyginti su 20 % placebo grupėje. Be to, buvo pastebėta teigiama galimo veiksmingumo tendencija tadafafilio grupėje, palyginti su placebo grupe, matuojant tokius parametrus, kaip N-galo pro B tipo natriurezinio peptido (angl. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) rodmuo (skirtumas tarp gydymo būdų: –127,4, 95 % PI, nuo –247,05 iki –7,80), echokardiografijos parametrai (triburio vožtuvo žiedinės plokštumos sistolinis grįžtamai slenkamasis judėjimas – angl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TAPSE, skirtumas tarp gydymo būdų: 0,43, 95 % PI, nuo 0,14 iki 0,71; kairiojo skilvelio sistolinis ekscentriškumo indeksas (EI), skirtumas tarp gydymo būdų: –0,40, 95 % PI, nuo –0,87 iki 0,07; kairiojo skilvelio diastolinis EI, skirtumas tarp gydymo būdų: –0,17, 95 % PI, nuo –0,43 iki 0,09; buvo pranešta apie 2 placebo grupės pacientams pasireiškusių perikardo efuzijų ir tokių pacientų nebuvo gydymo tadafafilio grupėje) ir bendras klinikinis įspūdis (angl. *the Clinical Global Impression*, CGI-I) (pagerėjimas vartojant tadafafilį 64,3 %, placebo grupėje – 46,7 %).

Ilgalaikio gydymo pratęsimo duomenys

Iš viso 32 pacientai iš placebo kontroliuojamo tyrimo (H6D-MC-LVHV) perėjo į 2 metų trukmės gydymo pratęsimo atviru būdu laikotarpį (2 laikotarpis), kuriuo visi pacientai vartojo kūno masę

atitinkančią tadalafilio dozę. Pagrindinis 2 laikotarpio tikslas buvo įvertinti ilgalaikį tadalafilio saugumą.

Iš viso 26 pacientai įvykdė tolimesnio stebėjimo planą, per tą laikotarpį naujų saugumo signalų nepastebėta. Penkių (5) pacientų klinikinė būklė pasunkėjo, 1 pasireiškė naujas apalpimas (sinkopė), 2 buvo padidinta endotelino receptorių antagonistų dozė, 1 gydymas buvo papildytas skiriant naują specifinį PAH gydymą ir 1 buvo gydytas ligininėje dėl PAH progresavimo. Daugumos pacientų funkcinė klasė pagal PSO 2 laikotarpio pabaigoje nepakito arba pagerėjo.

Farmakodinaminis poveikis jaunesnių kaip 6 metų vaikų organizme

Informacijos apie farmakodinamikos rodmenis ir tinkamas patvirtintas klinikines baigtis jaunesniems nei 6 metų vaikams nepakanka, todėl veiksmingumas šioje populiacijoje ekstrapoliuojamas, atsižvelgiant į atitinkamą ekspoziciją suaugusiųjų, vartojančių vaistinių preparatų veiksmingų dozių ribose, organizme.

Tadalafilio dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams nenustatytas.

Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija

Buvo atliktas vienas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, sergantys Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija (DRD), kuris neįrodė vaistinio preparato veiksmingumo. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamajame, lygiagrečių 3 grupių tadalafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas, kuriems buvo 7-14 metų ir diagnozuota DRD, kartu gydyti kortikosteroidais. Tyrimo metu 48 savaites vaistiniai preparatai buvo vartoti dvigubai koduotu būdu, pacientams atsitiktinės atrankos būdu paskyrus 0,3 mg/kg tadalafilio, 0,6 mg/kg tadalafilio arba placebo paros dozes. Neįrodyta, kad tadalafilis būtų veiksmingas lėtinant laisvo judėjimo namų aplinkoje mažėjimą, įvertintą pagal svarbiausiąją vertinamąją baigtį – per 6 minutes nueitą atstumą (angl. *the 6 minute walk distance*, 6MWD): 6MWD mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares*, LS) vidutinis pokytis 48-ąją savaitę buvo -51,0 metras (m) placebo grupėje, palyginti su -64,7 m 0,3 mg/kg tadalafilio dozės grupėje ($p = 0,307$) ir -59,1 m 0,6 mg/kg tadalafilio dozės grupėje ($p = 0,538$). Be to, neįrodytas veiksmingumas nė vienos antrinės šio tyrimo vertinamosios baigties atžvilgiu. Šio tyrimo metu atskleisti bendrojo saugumo duomenys dažniausiai atitiko žinomus tadalafilio saugumo ir nepageidaujamų reiškinių (NR) suaugusiesiems duomenis, kurių tikimasi kortikosteroidais gydomų vaikų, sergančių DRD, populiacijoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$ nevalgius, tadalafilio tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekivalentiškos. Vartojant geriamąją suspensiją, t_{max} yra maždaug 1 valanda ilgesnis nei vartojant tabletes, tačiau skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Nors tabletes galima gerti valgant arba nevalgius, geriamąją suspensiją reikia gerti nevalgius, likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Absorbcija

Išgertas tadalafilis greitai absorbuojamas, vidutinė didžiausia koncentracija (C_{max}) kraujo plazmoje atsiranda po laikotarpio, kurio mediana – 4 val. po dozės pavartojimo. Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$, tadalafilio tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekivalentiškos. Absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Vartojant plėvele dengtas tabletes, maistas tadalafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl tadalafilio tabletes galima vartoti valgant arba be maisto. Maisto poveikis tadalafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai vartojant geriamąją suspensiją netirtas. Todėl tadalafilio geriamąją suspensiją reikia išgerti nevalgius, likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio. Vartojimo laikas (vienkartinės 10 mg dozės vartojimas ryte, palyginti su vartojimu vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos apimčiai ir greičiui neturėjo. Gydančioms vaikus klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tadalafilio buvo dozuojama neatsižvelgiant į maistą ir jokių saugumo problemų nekilo.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 77 l. Tai rodo, kad tadafafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomąjį poveikį sukeliančiai koncentracijai, apie 94% tadafafilio susijungia su kraujo plazmos baltymais.

Inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos jungimuisi su baltymais.

Mažiau kaip 0,0005% pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

Biotransformacija

Daugiausia tadafafilio metabolizuojama, veikiant citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentams. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau nei tadafafilis. Todėl manoma, kad tokia jo koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

Eliminacija

Vidutinis išgerto tadafafilio klirensas iš sveikų tiriamųjų organizmo susidarius pusiausvyrinei koncentracijai yra 3,4 l/val., vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – 16 val. Daugiausia tadafafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (maždaug 61% dozės), mažesnė dalis su šlapimu (maždaug 36% dozės).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 2,5-20 mg dozes, tadafafilio ekspozicija (*AUC*) sveikų tiriamųjų organizme didėja proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 20 mg iki 40 mg, ekspozicija didėja mažiau negu proporcingai dozei.

Vartojant 20 mg ir 40 mg tadafafilio dozes vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 5 paras ir ekspozicija būna maždaug 1,5 karto didesnė nei po vienos dozės.

Farmakokinetika populiacijoje

Pacientų, kurie serga plautine hipertenzija ir nevartoja kartu bozentano, organizme vidutinė tadafafilio ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai po 40 mg dozės pavartojimo buvo 26% didesnė, palyginti su sveikų savanorių. Kliniškai reikšmingų *C_{max}* skirtumų, palyginti su sveikais savanoriais, nebuvo. Šie duomenys rodo, kad tadafafilio klirensas iš plautine hipertenzija sergančių pacientų organizmo yra lėtesnis, palyginti su sveikų savanorių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Išgerto tadafafilio klirensas iš sveikų senyvų tiriamųjų (65 metų ir vyresnių) organizmo yra mažesnis, todėl ekspozicija (*AUC*) yra 25% didesnė palyginti su sveikų 19-45 metų tiriamųjų po 10 mg dozės pavartojimo. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu tiriamųjų, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31–50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiriamųjų, kuriems buvo atliekamos hemodializės dėl terminalinės inkstų ligos stadijos, organizme vienkartinės nuo 5 mg iki 20 mg tadafafilio dozės ekspozicija (*AUC*) buvo vidutiniškai du kartus didesnė. Hemodializuojamų pacientų organizme *C_{max}* buvo 41% didesnė nei sveikų tiriamųjų.

Hemodializė šiek tiek pagreitina tadafafilio eliminaciją.

Tadalafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadalafilio ekspozicija (*AUC*), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vartojant 10 mg dozę, tadalafilio ekspozicija (*AUC*) pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme. Jeigu skiriama vartoti tadalafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Duomenų apie didesnę kaip 10 mg tadalafilio dozių vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai

Cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme tadalafilio ekspozicija (*AUC*) buvo maždaug 19% mažesnė nei sveikų tiriamųjų *AUC* po 10 mg dozės pavartojimo. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės keisti nereikia.

Rasė

Farmakokinetikos tyrimuose dalyvavo įvairių etninių grupių tiriamieji ir pacientai ir įprastos tadalafilio ekspozicijos skirtumų nenustatyta. Dozės keisti nereikia.

Lytis

Sveikoms moterims ir vyrams pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines tadalafilio dozes, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų nepastebėta. Dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Remiantis 36 PAH sergančių vaikų populiacijos pacientų nuo 2 metų amžiaus, bet jaunesnių kaip 18 metų duomenimis, kūno masė neturėjo įtakos tadalafilio klirensui. *AUC* rodmenys visose vaikų kūno masės grupėse yra panašios į suaugusių pacientų, vartojančių tokią pat dozę. Nustatyta, kad kūno masė yra geriausiai didžiausią ekspoziciją vaikų organizme prognozuojantis veiksnys. Dėl tokio kūno masės poveikio vaikams, tikėtina, kad vyresniems kaip 2 metų ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg vaikams vartojant 20 mg dozę per parą, *C_{max}* turėtų būti panaši į tą, kuri pasiekama vaikų, sveriančių 40 kg ir daugiau, vartojančių 40 mg dozę per parą, organizme. Vartojant tablečių formos vaistinį preparatą, *t_{max}* truko maždaug 4 valandas ir nepriklausė nuo kūno masės. Tadalafilio pusinės eliminacijos laikas kito 13,6–24,2 valandų ribose, kai kūno masė yra 10–80 kg ribose, ir neatskleidė jokių kliniškai reikšmingų skirtumų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenimis, specifinio poveikio žmogui vaistinis preparatas nekelia.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadalafilio paros dozes, teratogeninio, embriotoksinio ar fetotoksinio poveikio nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingų žiurkių organizme *AUC*, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnė nei 20 mg dozę vartojančio žmogaus organizme.

Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo vaistinis preparatas netrikdė. Šunims, 6–12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnų organizme ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus [3,7–18,6] didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusių žmonių organizme) ar didesnę tadalafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Povidonas (K-25)
Natrio laurilsulfatas
Poloksomeras 188
Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė (PH 101)
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (2910/15 mPa s) (E464)
Triacetinas
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PVdC-Al lizdinės plokštelės kartono dėžutėse po 28 arba 56 plėvele dengtas tabletės.

PVC/PE/PVdC-Al perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse po 28 x 1 ir 56 x 1 plėvele dengtas tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. sausio 9 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Field Code Changed

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
56/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Airija

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Vengrija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti teikiamas kas trejus metus iki registracijos galiojimo pratęsimo.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Talmanco 20 mg plėvele dengtos tabletės
tadalafilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Talmanco 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Talmanco 20 mg plėvele dengtos tabletės
tadalafilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatis Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Talmanco 20 mg plėvele dengtos tabletės tadalafilis (*tadalafilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Talmanco ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Talmanco
3. Kaip vartoti Talmanco
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Talmanco
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Talmanco ir kam jis vartojamas

Talmanco sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio.

Talmanco gydoma plautinė arterinė hipertenzija suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

Šis vaistas priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, kurie padeda atsipalaiduoti plaučių arterijoms ir pagerina plaučių kraujotaką, grupei. Dėl to pagerėja fizinis aktyvumas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Talmanco

Talmanco vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tadalafilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kokios formos nitratų, pavyzdžiui, amilnitrito, kuriais gydomas krūtinės skausmas. Nustatyta, kad tadalafilis stiprina šių vaistų sukeltą poveikį. Jeigu vartojate bet kokios formos nitratų arba abejojate, pasakykite gydytojui;
- jeigu pasireiškė aklumas – t. y. sutrikimas, kuris dar vadinamas akies insultu (ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija [angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION]);
- jeigu per praėjusius 3 mėnesius patyrėte širdies priepuolį;
- jeigu yra mažas kraujospūdis;
- jeigu vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, Talmanco) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- yra kokių nors širdies sutrikimų, kitokių nei plautinė hipertenzija;
- yra problemų dėl kraujospūdžio;

- sergate kokia nors paveldima akies liga;
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimų (sergate pjautuvo pavidalo ląstelių anemija);
- sergate kaulų čiulpu vėžiu (daugine mieloma);
- sergate baltųjų kraujo ląstelių vėžiu (leukoze);
- yra kokių nors varpos deformacijų arba nepageidaujamai pasireiškia arba pasireiškia ilgalaikė erekcija, kuri trunka ilgiau nei 4 valandas;
- yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Jei vartojant Talmanco staiga susilpnėtų regėjimas ar apaktumėte arba būtų matomas iškreiptas, blankus vaizdas, nutraukite Talmanco vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems tadafafilį, buvo pastebėta susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas. Nors nėra žinoma, ar įvykis yra tiesiogiai susijęs su tadafafilium, jei jaučiate, kad klausa susilpnėjo ar staiga netekote klausos, vaisto vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikai ir paaugliai

Šis vaistas nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai ir Talmanco

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu jau vartojate nitratų, šių tablečių vartoti **NEGALIMA**.

Talmanco gali keisti kai kurių vaistų veikimą arba kiti vaistai gali sutrikdyti Talmanco veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- bozentaną (kitas vaistas nuo plautinės arterinės hipertenzijos);
- nitratų (nuo krūtinės skausmo);
- alfa adrenoreceptorių blokatorių, kuriais gydomas kraujospūdžio padidėjimas arba prostatos sutrikimai;
- riociguatą;
- rifampiciną (gydoma nuo bakterijų sukeltos infekcijos);
- ketokonazolo tablečių (gydoma nuo grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonavirą (gydoma nuo ŽIV infekcijos);
- tablečių nuo erekcijos funkcijos sutrikimų (FDE5 inhibitorių).

Talmanco vartojimas su alkoholiu

Geriant alkoholio, gali trumpam sumažėti kraujospūdis. Jeigu vartojate arba ketinate vartoti Talmanco, negerkite daug alkoholio (daugiau kaip 5 alkoholio vienetų), nes tai gali padidinti galvos svaigimo riziką atsistojus.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Šio vaisto nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

Vartojant šias tabletes, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Gydant šiuo vaistu šunis, buvo pranešta apie spermatozoidų vystymosi sėklidėse sumažėjimą. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Mažai tikėtina, kad šie reiškiniai sutrikdytų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pranešta apie galvos svaigimą. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šį vaistą.

Talmanco sudėtyje yra laktosės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Talmanco

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Tiekiamos Talmanco 20 mg tabletės. Reikia nuryti visą tabletę (tabletes) užgeriant vandeniu. Tabletę (tabletes) galima vartoti valgant arba be maisto.

Suaugusiųjų plautinė arterinė hipertenzija

Įprasta dozė yra dvi 20 mg tabletės vieną kartą per parą. Abi tabletes reikia išgerti iš karto arba vieną po kitos. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti tik vieną 20 mg tabletę per parą.

Vaikų (2 metų ir vyresnių), kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg, plautinė arterinė hipertenzija
Rekomenduojama dozė – dvi 20 mg tabletės vieną kartą per parą. Abi tabletes reikia išgerti iš karto arba vieną po kitos. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti tik vieną 20 mg tabletę per parą.

Vaikų (2 metų ir vyresnių), kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg, plautinė arterinė hipertenzija
Rekomenduojama dozė – viena 20 mg tabletė vieną kartą per parą. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti 10 mg dozę per parą.

Vaikams gali būti tinkamesnė (tinkamesnės) kitokia (kitokios) šio vaisto forma (formos). Klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

Ką daryti pavartojus per didelę Talmanco dozę?

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau tablečių nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaistą ir pakuotę. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Talmanco

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, jeigu dar nepraėję daugiau kaip 8 valandos po laiko, kada turėjote išgerti vaisto. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Talmanco

Tablečių vartojimo nenutraukite tol, kol kitaip nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

Jeigu pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos, įskaitant odos išbėrimus;
- krūtinės skausmas – negalima vartoti nitratų, bet reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- ilgalaikė arba gali būti skausminga erekcija (priapizmas) po šio vaisto pavartojimo. Jeigu pasireiškė tokia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- staigus apakimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas.

Gauta pranešimų apie kitą šalutinį poveikį:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- paraudimas, nosies ir nosies ančių užgulimas (nosies užsikimšimas);
- pykinimas, nevirškinimas (įskaitant pilvo skausmą ar diskomfortą);
- raumenų diegliai, nugaros skausmas ir galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- miglotas matymas;
- kraujospūdžio sumažėjimas;
- kraujavimas iš nosies;
- vėmimas;
- kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas arba nenormalus kraujavimas iš gimdos;
- veido patinimas;
- rūgštinis refluksas;
- migrena;
- neregulius širdies plakimas;
- apalpimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- traukuliai;
- praeinantis atminties praradimas;
- dilgėlinė;
- gausus prakaitavimas;
- kraujavimas iš varpos;
- kraujas spermoje ir (arba) šlapime;
- didelis kraujospūdis;
- dažnas širdies plakimas;
- staigi širdinė mirtis;
- spengimas ausyse.

FDE5 inhibitoriais gydomas ir vyrų erekcijos funkcijos sutrikimas. Kai kuriems iš jų **retais** (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių) atvejais pasireiškė toks šalutinis poveikis:

- dalinis, laikinas arba ilgalaikis regėjimo viena akimi arba abiem akimis susilpnėjimas arba apakimas ir sunki alerginė reakcija, sukelianti veido ar gerklės patinimą. Be to, pasireiškė klausos susilpnėjimas arba prikurtimas.

Kai kuris šalutinis poveikis pasireiškė vyrams, kurie tadafiliu buvo gydyti dėl erekcijos funkcijos sutrikimo. Šie reiškiniai klinikinių plautinės arterinės hipertenzijos tyrimų metu nepasireiškė ir todėl jų dažnis **nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- akių vokų patinimas, akių skausmas, akių paraudimas, širdies priepuolis ir smegenų insultas.

Tadafafilį vartojantiems vyrams buvo pastebėtas papildomas retas šalutinis poveikis, kuris klinikinių tyrimų metu nepasireiškė. Tai yra:

- iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas (dažnis nežinomas).

Buvo pranešta, kad dauguma, bet ne visi šių vyrų, kuriems pasireiškė dažnas širdies ritmas, nereguliarus širdies ritmas, širdies priepuolis, smegenų insultas ar staigi širdinė mirtis, turėjo širdies sutrikimų prieš pradėdami vartoti tadafafilį. Ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su tadafafilium, nustatyti neįmanoma.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

Field Code Changed

5. Kaip laikyti Talmanco

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Talmanco sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tadafafilis. Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg tadafafilio.
- Tabletės branduolio pagalbinės medžiagos yra povidonas, natrio laurilsulfatas, poloksameras 188, bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių „Talmanco sudėtyje yra laktozės ir natrio“), mikrokristalinė celiuliozė (PH 101), kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas. Plėvelės sudėtyje yra laktozės monohidrato (žr. 2 skyrių „Talmanco sudėtyje yra laktozės ir natrio“), hipromeliozės (E464), titano dioksido (E171) ir triacetino.

Talmanco išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra balta, plėvele dengta, apvali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje jos pusėje pažymėta „M“, kitoje – „TA20“.

Šis vaistas tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 28 arba 56 tabletes ir perforuotomis dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis po 28 x 1 arba 56 x 1 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojai

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

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1
Komárom, 2900
Vengrija

Mylan Germany GmbH

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Substipharma
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

Field Code Changed