

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Talmanco 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg tadafila (*tadalafilum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 237,9 mg laktozes (234,5 mg bezūdens formā un 3,4 mg monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām (ar aptuveni 10,7 mm diametru) un ar iegravētu burtu M tabletes vienā pusē un uzrakstu "TA20" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

II un III smaguma pakāpes (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušajiem, lai uzlabotu slodzes toleranci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitāte pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar kolagēnu asinsvadu slimību saistītas PAH gadījumos.

Pediatriskā populācija

II un III funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai pediatriskajiem pacientiem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga PAH ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 40 mg (divas x 20 mg apvalkotās tabletes), kas jālieto vienu reizi dienā.

Pediatriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam)

Vienreiz dienā lietojamā ieteicamā deva atkarībā no bērna vecuma grupas un ķermeņa masas ir norādīta tālāk.

Bērna vecums un/vai ķermeņa masa	Ieteicamā dienas deva un dozēšanas shēma
No ≥ 2 gadu vecuma	
Ķermeņa masa ≥ 40 kg	40 mg (divas 20 mg tabletes) vienu reizi dienā

Ķermeņa masa < 40 kg	20 mg (viena 20 mg tablete vai 10 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas (OS), 2 mg/ml tadafila*) vienu reizi dienā
----------------------	---

* Iekšķīgi lietojamo suspensiju var lietot bērni, kuriem nepieciešama 20 mg deva un kuri nespēj norīt tabletes.

Klīnisko pētījumu dati par FK un efektivitāti < 2 gadu veciem pacientiem nav pieejami. Vispiemērotākā tadafila deva bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz < 2 gadiem nav noteikta. Tādēļ tadafilu šajā vecuma apakšgrupā lietot nav ieteicams.

Nokavēta deva, izlaista deva vai vemšana

Ja tadafila devas lietošana aizkavējas vienas dienas laikā, tad deva jālieto, nemainot turpmāko dozēšanas grafiku. Izlaistas devas aizstāšanai pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

Vemšanas gadījumā pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

Īpašas grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama 20 mg liela sākumdeva vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo efektivitāti un panesamību, šo devu var palielināt līdz 40 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)

Pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākumdeva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no individuālās efektivitātes un panesamības devu var palielināt līdz 20 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Tā kā klīniskā pieredze pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu cirozi (A un B smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežota, var apsvērt iespēju lietot 20 mg lielu sākumdevu vienu reizi dienā.

Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)

Pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var apsvērt 10 mg sākumdevas lietošanu vienu reizi dienā.

Visu vecumu pacientiem tadafila ordinēšanas gadījumā ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Pacienti ar smagu aknu cirozi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ tadafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (līdz < 2 gadu vecumam)

Tadafila devas lielums un efektivitāte < 2 gadus veciem bērniem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Talmanco paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, kopā ar ēdienu vai bez tā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūts miokarda infarkts pēdējo 90 dienu laikā.

Smaga hipotensija (< 90/50 mm Hg).

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka tadalafilis palielina nitrātu hipotensīvo ietekmi. Tiek uzskatīts, ka to izraisa nitrātu un tadalafila kombinēta ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF metabolismu. Tādēļ tadalafilis ir kontrindicēts pacientiem, kas lieto organiskos nitrātus jebkādā zāļu formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Guanilātciklāzes stimulatoru, kā riociguāts, vienlaicīga lietošana kopā ar 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE-5) inhibitoriem, tajā skaitā tadalafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem sakarā ar ne-arteriālu išēmisku priekšējo optisko neiropātiju, ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to vai šī epizode ir vai nav bijusi saistībā ar FDE-5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirds-asinsvadu sistēmas slimības

PAH klīniskajos pētījumos netika iekļautas šādas pacientu grupas ar sirds-asinsvadu sistēmas slimībām:

- pacienti ar klīniski nozīmīgām aortālā un mitrālā vārstuļa slimībām;
- pacienti ar perikarda saaugumiem;
- pacienti ar restriktīvu vai sastrēguma kardiomiopātiju;
- pacienti ar nozīmīgiem sirds kreisā kambara darbības traucējumiem;
- pacienti ar dzīvībai bīstamām aritmijām;
- pacienti ar simptomātisku koronāro sirds slimību;
- pacienti ar nekontrolētu hipertensiju.

Tā kā klīnisko datu par tadalafila lietošanu šādiem pacientiem nav, tadalafila lietošana nav ieteicama.

Plaušu asinsvadus paplašinošie līdzekļi var ievērojami pasliktināt sirds-asinsvadu sistēmas stāvokli pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību (*pulmonary veno-occlusive disease*; PVOD). Tā kā nav klīnisko datu par tadalafila lietošanu pacientiem ar okluzīvu vēnu slimību, šādiem pacientiem tadalafila lietošana nav ieteicama. Ja pēc tadalafila lietošanas parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver ar to saistītas PVOD iespēja.

Tadalafilam ir raksturīga sistēmiska asinsvadus paplašinoša iedarbība, kā rezultātā iespējama pārejoša asinsspiediena pazemināšanās. Ārstiem rūpīgi jāapsver, vai šāda asinsvadus paplašinoša iedarbība nevēlami neietekmēs viņu pacientus ar noteiktiem fona stāvokļiem, piemēram, smagu sirds kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, cirkulējošā šķidruma deficītu, autonomu hipotensiju vai hipotensiju miera stāvoklī.

Dažiem pacientiem, kas lieto alfa₁ blokatorus, vienlaicīga tadalafila lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ tadalafila lietošana kombinācijā ar doksazosīnu nav ieteicama.

Redze

Ir saņemti ziņojumi par redzes defektiem, tai skaitā par centrālu serozu horioīdopātiju (CSHR) un ne-arteriālu priekšēju optisko neiropātiju (NAION), kas tika saistīta ar tadafila un citu FDE5 inhibitoru lietošanu. Vairumā gadījumu CSHR izzuda spontāni pēc tadafila lietošanas pārtraukšanas. Attiecībā uz NAION novēroto datu analīze norāda uz akūta NAION paaugstinātu risku vīriešiem ar erektilo disfunkciju, kuri lietojuši tadafilu vai citus FDE-5 inhibitorus. Tā kā tas attiecas uz visiem pacientiem, kuri lietojuši tadafilu, tad pacientam jāpaskaidro, ka pēkšņa redzes defekta, redzes asuma pasliktināšanās un/vai redzes traucējumu gadījumā jāpārtrauc tadafila lietošana un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar diagnosticētiem iedzimtiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem (tostarp arī pigmentozo retinītu) un šiem pacientiem zāļu lietošana nav ieteicama.

Dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņs zudums

Pēc tadafila lietošanas ir ziņots par pēkšņiem dzirdes zuduma gadījumiem. Lai gan dažos gadījumos bija arī citi riska faktori (tādi kā, vecums, diabēts, hipertensija, iepriekšēja dzirdes zuduma vēsture un ar saistaudiem saistītās slimības), pacientiem, pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zuduma gadījumā, ir jāiesaka veikt tūlītēju medicīnisko izmeklēšanu.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Sakarā ar palielinātu tadafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafilu nav ieteicams.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ tadafila lietošana nav ieteicama.

Priapisms un dzimumlocekļa anatomiska deformācija

Ar FDE-5 inhibitoriem ārstētajiem vīriešiem aprakstīts priapisms. Pacientiem, kuriem erekcija ilgst 4 stundas vai vairāk, jāiesaka nekavējoties meklēt ārsta palīdzību. Ja priapisms netiek ārstēts nekavējoties, var rasties dzimumlocekļa audu bojājums un paliekoša dzimumnespēja.

Tadafilu piesardzīgi jālieto pacientiem ar anatomisku dzimumlocekļa deformāciju (piemēram, angulācija, kavernoza ķermeņu fibroze vai Peirona slimība) vai pacientiem ar klīniskiem stāvokļiem, kas var veicināt priapisma rašanos (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikozē).

Lietošana kopā ar CYP3A4 induktoriem vai inhibitoriem

Tadafilu nav ieteicams pacientiem, kuri ilgstoši lieto spēcīgus CYP 3A4 induktorus, piemēram, rifampicīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tadafilu nav ieteicams pacientiem, kuri vienlaikus lieto spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus, piemēram, ketokonazolu vai ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai

Tadafila un citu FDE-5 inhibitoru vai erektilās disfunkcijas ārstēšanai paredzēto zāļu kombināciju lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka vienlaicīga tadafila un šo zāļu lietošana nav atļauta.

Prostaciklīns un tā analogi

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā nav pētīta tadalafilā efektivitāte un lietošanas drošums, lietojot vienlaikus ar prostaciklīniem vai to analogiem. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība.

Bosentāns

Nav viennozīmīgi pierādīta tadalafilā efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Talmanco tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz tadalafilu

Citohroma P450 inhibitori

Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols)

Salīdzinot ar tadalafilu AUC un C_{max} , to lietojot monoterapijas veidā, ketokonazols (pa 200 mg dienā) vienreizējas 10 mg tadalafilu devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet C_{max} – par 15 %. 400 mg ketokonazola dienas devas vienreizējas 20 mg tadalafilu devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 4 reizes, bet C_{max} – par 22 %.

Proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs)

Ritonavīrs (pa 200 mg divas reizes dienā), kas ir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitors, vienreizējas 20 mg tadalafilu devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet C_{max} nemainījās. Ritonavīrs (pa 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā) vienreizējas 20 mg tadalafilu devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 32 %, bet C_{max} samazināja par 30 %.

Citohroma P450 induktori

Endotelīna-1 receptoru antagonisti (piemēram, bosentāns)

Bosentāns (pa 125 mg divas reizes dienā), kas ir CYP2C9 un CYP3A4 substrāts un vidēji spēcīgs CYP3A4, CYP2C9 un, iespējams, CYP2C19 induktors, pēc atkārtotām vienlaikus lietotām devām tadalafilu (pa 40 mg vienu reizi dienā) sistēmiskās iedarbības intensitāti samazināja par 42 %, bet C_{max} – par 27 %. Tadalafilu efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu, nav viennozīmīgi pierādīta (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Bosentāna vai tā metabolītu iedarbības intensitāti (AUC un C_{max}) tadalafilu neietekmē.

Tadalafilu un citu endotelīna-1 receptoru antagonistu kombināciju efektivitāte un lietošanas drošums nav pētīts.

Pretmikrobu līdzekļi (piemēram, rifampicīns)

Salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu 10 mg lielu tadalafilu devu AUC un C_{max} vērtībām, CYP3A4 induktors rifampicīns (pa 600 mg dienā) tadalafilu AUC un C_{max} samazināja par attiecīgi 88 % un 46 %.

Tadalafilu ietekme uz citām zālēm

Nitrāti

Klīnisko pētījumu laikā pierādīts, ka 5, 10 un 20 mg tadalafilu devas pastiprina nitrātu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī mijiedarbība bija ilgāka par 24 stundām un vairāk nebija konstatējama, kad

bija pagājušas 48 stundas pēc pēdējās tadalafila devas lietošanas. Tādēļ tadalafila lietošana pacientiem, kuri lieto jebkuru organisko nitrātu zāļu veidu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Līdzekļi pret hipertensiju (tostarp arī kalcija kanālu blokatori)

Vienlaicīga doksazosīna (pa 4 mg un 8 mg dienā) un tadalafila (pa 5 mg dienā vai 20 mg vienreizējas devas veidā) lietošana ievērojami pastiprina šī alfa receptoru blokatora asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī iedarbība ilgst vismaz divpadsmit stundas un ir iespējami tās simptomi, tostarp ģībonis. Tādēļ šī kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumos ar ierobežotu skaitu veselu brīvprātīgo, lietojot alfuzosīnu vai tamsulosīnu, šīs parādības netika aprakstītas.

Klīnisko farmakoloģijas pētījumu laikā tika pētīta 10 un 20 mg tadalafila devu spēja pastiprināt prethipertensijas zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Tika pētītas galvenās prethipertensijas zāļu grupas, lietojot vai nu monoterapijas veidā vai kā kombinētas terapijas shēmas daļu. Vairākas prethipertensijas zāles lietojošiem pacientiem, kuru hipertensija bija slikti kontrolēta, novēroja izteiktāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar pacientiem ar labu asinsspiediena kontroli, kuriem šī pazemināšanās bija minimāla un līdzīga tai, kas novērota veseliem cilvēkiem. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles pret hipertensiju, 20 mg tadalafila devas var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, kas (izņemot doksazosīna lietošanu – skatīt iepriekš) parasti ir niecīga un tās klīniskā nozīme nav ticama.

Riociguāts

Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, FDE-5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguātu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt FDE-5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguāta vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā, tadalafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP1A2 substrāti (piemēram, teofilīns)

Gadījumos, kad 10 mg tadalafila devas tika lietotas vienlaikus ar teofilīnu (neselektīvs fosfodiesterāzes inhibitors), farmakokinētiskas mijiedarbības nebija. Vienīgā farmakodinamiskās iedarbības izpausme bija neliela sirdsdarbības ātruma palielināšanās (par 3,5 sitieniem minūtē).

CYP2C9 substrāti (piemēram, R-varfarīns)

10 mg un 20 mg tadalafila devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz S- vai R-varfarīna (CYP C9 substrāti) iedarbības intensitāti (AUC), kā arī tadalafils neietekmēja varfarīna izraisītās protrombīna laika izmaiņas.

Acetilsalicilskābe

10 mg un 20 mg tadalafila devas nepalielina acetilsalicilskābes izraisītu asiņošanas laika pagarināšanos.

P-glikoproteīna substrāti (piemēram, digoksīns)

Tadalafilam (pa 40 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz digoksīna farmakokinētiku.

Perorālā kontracepcija

Stabilas koncentrācijas apstākļos tadalafils (pa 40 mg dienā) etinilestradiola iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 26 %, bet C_{max} – par 70 % (salīdzinot ar perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošanu kopā ar placebo). Statistiski nozīmīgas tadalafila ietekmes uz levonorgestrelu nebija, kas liecina, ka ietekme uz etinilestradiolu ir saistīta ar tadalafila izraisītu sulfatācijas procesu inhibīciju zarnu traktā. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma.

Terbutalīns

Pēc perorālas terbutalīna lietošanas paredzamā AUC un C_{max} palielināšanās ir līdzīga tai, kas novērota etinilestradiola gadījumā (iespējams, ka sakarā ar tadafila izraisītu sulfatācijas procesu inhibīciju zarnu traktā). Šī fakta klīniskā nozīme nav skaidra.

Alkohols

Vienlaicīga tadafila lietošana (pa 10 mg vai 20 mg) alkohola koncentrāciju neietekmēja. Turklāt pēc vienlaicīgas alkoholisko dzērienu lietošanas netika novērotas arī tadafila koncentrācijas izmaiņas. Tadalafils (20 mg) nepastiprināja etilspirta (0,7 g/kg vai aptuveni 180 ml 40 % etilspirta šķīduma [degvīna] 80 kg smagam vīrietim) izraisīto vidējā asinsspiediena pazemināšanos, tomēr dažiem pacientiem novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju. Tadalafila 10 mg devas etilspirta ietekmi uz kognitīvo funkciju nepastiprina.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Balstoties uz populācijas FK analīzi, aprēķinātās šķietamā klīrensa (CL/F) vērtības un bosentāna ietekme uz CL/F pediatriskajiem pacientiem un pieaugušiem pacientiem ar PAH ir līdzīga. Bosentāna lietošanas gadījumā tadafila deva nav īpaši jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tadafila lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecības gaitu, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no tadafila lietošanas labāk izvairīties.

Barošana ar krūti

Dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka tadafils izdalās mātes pienā. Nav iespējams izslēgt risku zīdaiņiem. Barošanas ar krūti laikā lietot tadafilu nav atļauts.

Fertilitāte

Suņiem ir novērotas parādības, kas var liecināt par fertilitātes traucējumiem. Divu secīgi veiktu klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka šāda ietekme uz cilvēku ir maz ticama, tomēr dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu koncentrācijas samazināšanās (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tadalafils nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lai gan klīniskos pētījumos novērotais reiboņu rašanās biežums placebo un tadafila grupās bija līdzīgs, pacientiem pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāpārliedzina par tadafila ietekmi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas $\geq 10\%$ 40 mg tadafila terapijas grupā iekļauto pacientu, bija galvassāpes, slikta dūša, muguras sāpes, dispepsija, pietvīkums, muskuļu sāpes, nazofaringīts un sāpes ekstremitātēs. Aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija pārejošas un parasti vieglas vai vidēji smagas. Dati par nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti.

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par tadafila lietošanu PAH ārstēšanai pavisam 323 pacientus ārstēja ar 2,5 – 40 mg tadafila devām vienu reizi dienā, bet 82 pacienti saņēma placebo. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Kopumā nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca reti (11 % gadījumu, lietojot tadafilu, un 16 % gadījumu, lietojot placebo). 357 pacientus, kas pabeidza pivotālo pētījumu, iekļāva ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Pētīja 20 un 40 mg devu lietošanu vienu reizi dienā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmākajā tabulā ir uzskaitītas ar placebo kontrolēta pētījuma laikā ar tadafilu ārstētajiem pacientiem ar PAH aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Tabulā iekļautas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas ziņojumos, tadafilu lietojot vīriešiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Šo gadījumu sastopamība apzīmēta kā „nav zināma”, jo sastopamību pacientiem ar PAH pēc pieejamiem datiem aprēķināt nav iespējams vai piešķirt sastopamības apzīmējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti pivotālo, ar placebo kontrolēto tadafila pētījumu laikā.

Biežuma vērtējums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi ¹
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>				
	Paaugstinātas jutības reakcijas ⁵			Angioedēma
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				
Galvassāpes ⁶	Sinkope, Migrēna ⁵	Krampji ⁵ , pārejoša amnēzija ⁵		Insults ² (tostarp asiņošanas gadījumi)
<i>Acu bojājumi</i>				
	Neskaidra redze			Ne-arterītiska išēmiska priekšējās daļas redzes nerva neiropātija (<i>non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy</i> ; NAION), tīklenes asinsvadu aizsprostošanās, redzes lauka defekti, centrāla seroza horioretinopātija
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				
		Tinīts		Pēkšņs dzirdes zudums
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				
	Sirdsklauves ^{2,5}	Pēkšņa kardiāla nāve ^{2, 5} , tahikardija ^{2,5}		Nestabila stenokardija, ventrikulāra aritmija, miokarda infarkts ²
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				
Pietvīkums	Hipotensija	Hipertensija		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>				
Nazofaringīts (tostarp arī aizlikts deguns, sastrēgums deguna blakusdobumos un iesnas)	Deguna asiņošana			
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>				
Slikta dūša, dispepsija (tostarp arī sāpes/diskomforta sajūta vēderā ³)	Vemšana, gastroezofageāls atvilkis			
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>				
	Izsitumi	Nātrene ⁵ , hiperhidroze (svīšana) ⁵		Stīvensa-Džonsona sindroms, ekfoliatīvs dermatīts

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi ¹
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				
Muskuļu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs (tostarp arī diskomforta sajūta ekstremitātēs)				
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				
		Hematūrija		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				
	Pastiprināta dzemdes asiņošana ⁴	Priapisms ⁵ , dzimumlocekļa asiņošana, hematospermija		Ilgstoša erekcija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				
	Sejas tūska, sāpes krūškurvī ²			

- ¹ Reģistrācijas pētījumu laikā šādi gadījumi nav aprakstīti un pēc pieejamiem datiem sastopamību nav iespējams aprēķināt. Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tadafilu lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai.
- ² Lielākajai daļai šo pacientu, kuriem aprakstītas minētās parādības, jau bija kardiovaskulāri riska faktori.
- ³ Faktiski iekļautie MedDRA termini ir diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūta kuņģī.
- ⁴ Klīniskie ne-MedDRA termini, kas jāiekļauj ziņojumos stāvokļiem, kas saistīti ar patoloģisku/pārāk izteiktu menstruālo asiņošanu, piemēram, menorāģija, metrorāģija, menometrorāģija vai maksts asiņošana.
- ⁵ Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tadafilu lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Turklāt šī sastopamības aprēķina pamatā ir dati tikai par vienu vai diviem pacientiem, kuriem šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas pivotālā, ar placebo kontrolētā tadafila pētījuma laikā.
- ⁶ Visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija galvassāpes. Galvassāpes iespējamās terapijas sākumā, tās laika gaitā kļūst vājākas pat tad, ja terapiju turpina.

Pediatriiskā populācija

Klīniskajos pētījumos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) terapiju ar tadafilu saņēma pavisam 51 pediatriks PAH slimnieks vecumā no 2,5 līdz 17 gadiem. Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā (H6D-JE-TD01) terapiju ar tadafilu saņēma pavisam 391 pediatriks PAH slimnieks vecumā no piedzimšanas brīža līdz < 18 gadiem. Pēc tadafila lietošanas bērniem un pusaudžiem novēroto nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe līdzinājās blakusparādību profilam, kāds novērots pieaugušajiem. Tā kā atšķīrās pētījumu plānojums, paraugkopu lielums, dzimums, vecumu diapazons un lietotās devas, šo pētījumu drošuma atrades sīkāk aprakstītas turpmāk.

Ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums pediatriiskajiem pacientiem (H6D-MC-LVHV)

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 35 PAH slimnieki vecumā no 6,2 līdz 17,9 gadiem (vecuma mediāna 14,2 gadi), 17 pacienti 24 nedēļas saņēma terapiju ar vienreiz dienā lietotu tadafila 20 mg devu (vidējas ķermeņa masas kohorta, no ≥ 25 kg līdz < 40 kg) vai 40 mg devu (lielas ķermeņa masas kohorta, ≥ 40 kg), bet 18 pacienti saņēma placebo. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kas radās ≥ 2 tadafila terapiju saņēmušiem pacientiem, bija galvassāpes (29,4 %), augšējo elpceļu infekcija un gripa (pa 17,6 %), kā arī artralģija un deguna asiņošana (pa 11,8 %). Netika ziņots ne par vienu nāves vai būtiskas nevēlamas blakusparādības gadījumu. No 35 pediatriiskajiem pacientiem, kuri terapiju saņēma īslaicīgi, ar placebo kontrolētajā pētījumā, 32 pacienti turpināja dalību 24 mēnešus ilgā nemaskētā pētījuma pagarinājumā un 26 pacienti pabeidza novērošanu. Jauni drošuma signāli netika novēroti.

Nekontrolēts farmakokinētikas pētījums pediatriiskajiem pacientiem (H6D-MC-LVIG)

Pediatriiskā, vairāku pieaugošu devu pētījumā 19 pacienti, kuru vecuma mediāna bija 10,9 gadi [diapazons: no 2,5 līdz 17 gadiem], 10 nedēļas ilgā nemaskētās terapijas posmā (1. periods) un arī 24 mēnešus ilgā pētījuma pagarinājuma posmā (2. periods) lietoja tadafilu vienu reizi dienā. Būtiskas nevēlamās blakusparādības tika novērotas 8 pacientiem (42,1 %). Tās bija pulmonāla hipertensija (21,0 %), vīrusu izraisīta infekcija (10,5 %) un sirds mazspēja, gastrīts, pīreksija, 1. tipa cukura diabēts, febrili krampji, presinkope, krampju lēkme un olnīcu cista (katra pa 5,3 %). Nevienam

pacientam nevēlamo blakusparādību dēļ terapija netika pārtraukta. Terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības tika novērotas 18 pacientiem (94,7 %), un biežākās terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības (radās ≥ 5 pacientiem) bija galvassāpes, pireksija, vīrusa izraisīta augšējo elpceļu infekcija un vemšana. Tika ziņots par diviem nāves gadījumiem.

Pēcregistrācijas pētījums pediatrikajiem pacientiem (H6D-JE-TD01)

Drošuma dati tika iegūti arī pēcregistrācijas novērojuma pētījumā Japānā, kurā tika iekļauti dati par 391 pediatriko PAH slimnieku (maksimālais novērošanas ilgums – 2 gadi). Pacientu vidējais vecums šajā pētījumā bija $5,7 \pm 5,3$ gadi, un tajā tika apkopoti dati par 79 pacientiem līdz < 1 gada vecumam, 41 pacientu vecumā no 1 līdz < 2 gadiem, 122 pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem, 110 pacientiem vecumā no 7 līdz 14 gadiem un 39 pacientiem vecumā no 15 līdz 17 gadiem. Nevēlamās blakusparādības bija novērotas 123 pacientiem (31,5 %). Nevēlamās blakusparādības (≥ 5 pacientiem) bija šādas – pulmonāla hipertensija (sastopamība 3,6 %); galvassāpes (2,8 %); sirds mazspēja un samazināts trombocītu skaits (pa 2,0 %); deguna asiņošana un augšējo elpceļu infekcija (pa 1,8 %); bronhīts, caureja un aknu darbības traucējumi (pa 1,5 %), kā arī gastroenterīts, gastroenteropātija ar olbaltumvielu zudumu un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (katra pa 1,3 %). Nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība bija 12,0 % (≥ 3 pacientiem), tostarp pulmonāla hipertensija (3,6 %), sirds mazspēja (1,5 %) un pneimonija (0,8 %). Tika ziņots par 16 nāves gadījumiem (4,1 %); neviens no tiem nebija saistīts ar tadalafilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veselām personām tika ordinētas vienreizējas devas līdz 500 mg, un pacientiem ar erektilo disfunkciju – daudzkārtējas devas līdz 100 mg dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas lietojot mazākas devas.

Pārdozēšanas gadījumā jāizmanto parastie uzturošas terapijas pasākumi, kad tas nepieciešams. Hemodialīze tadalafila izvadišanai ir maz noderīga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai.
ATĶ kods: G04BE08.

Darbības mehānisms

Tadalafils ir spēcīgs un selektīvs FDE-5 – enzīma, kas atbildīgs par cikliskā guanozīnmonofosfāta jeb cGMF noārdīšanos - inhibitors. Plaušu artēriju hipertensija ir saistīta ar slāpekļa oksīda atbrīvošanās traucējumiem no asinsvadu endotēlija, kam seko cGMF koncentrācijas pazemināšanās plaušu asinsvadu gludajos muskuļos. FDE-5 ir galvenā fosfodiesterāze plaušu asinsvadu sistēmā. Tadalafila izraisītā FDE-5 inhibīcija paaugstina cGMF koncentrāciju, kā rezultātā atslābinās plaušu asinsvadu gludās muskulatūras šūnas un paplašinās plaušu asinsvadi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* pierādīts, ka tadalafils ir selektīvs FDE5 inhibitors. FDE5 ir ferments, ko atrod kavernozā ķermeņa gludajā muskulatūrā, asinsvadu un viscerālo audu gludajā muskulatūrā, skeleta muskulatūrā, trombocītos, nierēs, plaušās un smadzenītēs. Tadalafilam piemīt daudz spēcīgāka ietekme uz FDE5 nekā uz citām fosfodiesterāzēm. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reizi spēcīgāk ietekmē FDE5 nekā fermentus FDE1, FDE2 un FDE4, kas atrodas sirdī, smadzenēs, asinsvados, aknās

un citos orgānos. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reižu stiprāk ietekmē FDE5 nekā FDE3 – fermentu, kas atrodas sirdī un asinsvados. Šīs selektīvās ietekmes uz FDE5 pārsvars salīdzinājumā ar FDE3 ir būtisks, jo ferments FDE3 piedalās sirds kontraktilitātes funkcijā. Turklāt tadalafilam ir aptuveni 700 reižu stiprāka ietekme uz FDE5 nekā uz FDE6, kas atrodas tīklenē un atbild par gaismas uztveršanu un pārvadi. Tadalafils arī vairāk nekā 10 000 reižu stiprāk ietekmē FDE5, salīdzinot ar FDE7 ar FDE10 starpniecību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Plaušu artēriju hipertensija (PAH) pieaugušajiem

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums ar 405 pacientiem ar plaušu artēriju hipertensiju. Atļautā fona terapija ietvēra bosentānu (divas reizes dienā lietojot stabilu, līdz 125 mg balstdevu) un ilgstošu antikoagulantu lietošanu, kā arī digoksīnu, diurētiskus līdzekļus un skābekļa terapiju. Vairāk par pusi (53,3 %) pacientu vienlaikus saņēma bosentānu.

Pacientus randomizēti iedalīja vienā no piecām terapijas grupām (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila vai placebo). Pacienti bija vismaz 12 gadus veci un ar diagnosticētu PAH, kas bija idiopātiska, saistīta ar kolagēnu slimību, saistīta ar anoreksigēnu līdzekļu lietošanu, saistīta ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, saistīta ar sirds priekškambaru starpsienas defektu vai saistīta ar vismaz vienu gadu ilga iedzimta sistēmiska šunta uz plaušām (piemēram, sirds kambaru starpsienas defekta vai atvērta *ductus arteriosus*) ķirurģisku korekciju. Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (no 14 līdz 90 gadiem) un lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (80,5 %) un sieviešu dzimuma (78,3 %). Plaušu artēriju hipertensijas (PAH) etioloģija galvenokārt bija idiopātiska (61,0 %) un saistīta ar kolagēnu asinsvadu slimību (23,5 %). Lielākajai daļai pacientu bija III (65,2 %) vai II (32,1 %) slimības smaguma pakāpe pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijas. Pirms terapijas sākuma vidējais 6 minūtēs noietais attālums (*6-minute-walk-distance*; 6MWD) bija 343,6 metri.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 16. nedēļā novērotās 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Tikai lietojot 40 mg tadalafila devas, tika sasniegtas protokolā definētās nozīmīgās pēc placebo koriģētās vidējās 6MWD izmaiņas – 26 metri ($p = 0,0004$; 95 % TI: 9,5, 44,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 33 metri, 95 % TI: 15,2, 50,3). Noietā attāluma palielināšanās parādījās, sākot ar ārstēšanas 8. nedēļu. Nozīmīga 6MWD palielināšanās ($p < 0,01$) tika pierādīta 12. nedēļā, kad pacientiem lūdza atlikt pētījuma zāļu lietošanu, lai atainotu aktīvās vielas minimālo koncentrāciju. Apakšgrupu rezultāti visumā bija konsekventi atbilstoši pacienta vecumam un dzimumam, kā arī PAH etioloģijai, funkciju stāvoklim pēc PVO klasifikācijas un 6MWD pirms terapijas sākuma. Pacientiem ($n = 39$), kuri 40 mg tadalafila devas saņēma papildus vienlaikus lietotajam bosentānam, pēc placebo koriģētā 6MWD palielināšanās bija 17 metri ($p = 0,09$; 95 % TI: -7,1, 43,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 23 metri, 95 % TI: -2,4, 47,8), bet pacientiem ($n = 37$), kuri saņēma tikai 40 mg tadalafila devas, tā bija 39 metri ($p < 0,01$, 95 % TI: 13,0, 66,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 44 metri, 95 % TI: 19,7, 69,0).

Pacientu, kuru funkcijas pēc PVO klasifikācijas uzlabojās līdz terapijas 16. nedēļai, daļa 40 mg tadalafila grupā un placebo grupā bija līdzīga (23 %, salīdzinot ar 21 %). Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumu biežums līdz 16. nedēļai, lietojot 40 mg tadalafila, bija mazāks (5 % gadījumu jeb 4 no 79 pacientiem) nekā lietojot placebo (16 % jeb 13 no 82 pacientiem). Gan lietojot placebo, gan 40 mg tadalafila, izmaiņas pēc *Borg* elpas trūkuma vērtējuma bija nelielas un nenozīmīgas.

Turklāt lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz fiziskajām funkcijām, jomās - fiziskās funkcijas, fiziskās sāpes, vispārējais veselības stāvoklis, vitalitāte un sociālās funkcijas (pēc SF-36 skalas). Netika novērota uzlabošanās attiecībā uz emocionālajām funkcijām un garīgo veselību (pēc SF-36 skalas). Lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz kustīgumu, pašaprūpi, parastajām aktivitātēm, sāpēm/diskomfortu, nemieru/depresiju (pēc EuroQol (EQ-5D) ASV un Lielbritānijas indeksiem un vizuālo analoģu jeb VAS skalas).

Kardiopulmonālā hemodinamika tika noteikta 93 pacientiem. Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 40 mg tadalafilu devu lietošana palielināja sirds izviedi (par 0,6 l/min) un samazināja spiedienu plaušu artērijās (par -4,3 mm Hg) un plaušu asinsvadu pretestību (par -209 dyn.s/cm⁵) ($p < 0,05$). Tomēr *post hoc* analīžu rezultāti pierādīja, ka 40 mg tadalafilu grupā kardiopulmonālo hemodinamikas parametru izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi neatšķīrās no tām, kas novērotas placebo grupā.

Ilgstoša terapija

357 ar placebo kontrolētā pētījuma pacienti tika iekļauti ilgstošā pagarinātā pētījumā. No šiem pacientiem 311 pacientus ar tadalafilu ārstēja vismaz 6 mēnešus, bet 293 pacientus ārstēja 1 gadu (vidējais zāļu iedarbības ilgums bija 365 dienas, robežās no 2 līdz 415 dienām). Pacientu, par kuriem ir dati, dzīvildze pēc 1 gada ir 96,4 %. Turklāt ar tadalafilu 1 gadu ārstētajiem pacientiem bija stabils 6 minūtēs noietais attālums un funkciju stāvoklis pēc PVO klasifikācijas.

Lietojot 20 mg tadalafilu veselām personām, netika novērotas nozīmīgas sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena atšķirības guļus stāvoklī (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 1,6/0,8 mm Hg) un stāvus (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 0,2/4,6 mm Hg), salīdzinot ar placebo, kā arī netika izraisītas nozīmīgas sirdsdarbības ātruma pārmaiņas.

Pētījumā, kas vērtē tadalafilu ietekmi uz redzi, netika novēroti krāsu (zilas/zaļas) izšķiršanas traucējumi, izmantojot *Farnsworth–Munsell* 100 toņu testu. Šī atrade atbilst tadalafilu zemajai afinitātei pret FDE6, salīdzinot ar FDE5. Kopumā visos klīniskos pētījumos krāsu redzes pārmaiņas tika novērotas reti ($< 0,1$ %).

Vīriešiem tika veikti trīs pētījumi, lai noteiktu tadalafilu 10 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums) un 20 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums un viens deviņus mēnešus ilgs pētījums) iespējamo ietekmi uz spermatogēnēzi, lietojot zāles katru dienu. Divos no šiem pētījumiem saistībā ar tadalafilu lietošanu novēroja spermatozoīdu skaita un koncentrācijas samazināšanos bez klīniskas nozīmes. Šī ietekme nebija saistīta ar citu raksturlielumu, piemēram, kustīguma, morfoloģijas un FSH, pārmaiņām.

Pediatriskā populācija

Plaušu artēriju hipertensija bērniem

Divu periodu papildterapijas (papildus pacienta jau lietotajam endotelīna receptora antagonistam) pētījumā (H6D-MC-LVHV) tadalafilu efektivitāte, drošums un FK tika noteikta pavisam 35 pediatriskajiem PAH slimniekiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem. Sešus mēnešus ilgajā dubultmaskētajā periodā (1. periods) 17 pacienti lietoja tadalafilu, bet 18 pacienti – placebo.

Tadalafilu deva tika noteikta atbilstoši pacienta ķermeņa masai atlases vizītē. Vairumam pacientu (25 [71,4 %]) ķermeņa masa bija ≥ 40 kg, tādēļ viņi saņēma 40 mg devu, savukārt pārējie pacienti (10 [28,6 %]), kuru ķermeņa masa bija diapazonā no ≥ 25 kg līdz < 40 kg, saņēma 20 mg devu. Šajā pētījumā piedalījās 16 zēni un 19 meitenes; vecuma mediāna visā populācijā bija 14,2 gadi (diapazonā no 6,2 līdz 17,9 gadiem). Pētījumā netika iesaistīts neviens pacients līdz < 6 gadu vecumam. Pulmonālas arteriālās hipertensijas etioloģija bija galvenokārt IPAHA (74,3 %) un PAH, kas saistīta ar pastāvīgu vai recidivējošu pulmonālu hipertensiju pēc iedzimta sistēmiskās un pulmonālās asinsrites šunta ķirurģiskas terapijas (25,7 %). Lielākā daļa pacientu atbilda PVO II funkcionālajai klasei (80 %).

Primārais mērķis pētījuma 1. periodā bija noteikt tadalafilu efektivitāti salīdzinājumā ar placebo, vērtējot pēc 6MWD (6 minūtēs noietā attāluma) uzlabojuma no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, saskaņā ar novērtējumu par tiem pacientiem vecumā no ≥ 6 līdz < 18 gadiem, kuri atbilstoši attīstības stadijai spēja veikt 6MW (6 minūšu iešanas) testu. Primārajā analīzē (atkārtotu mērījumu jauktais modelis; MMRM) 6MWD vidējās pārmaiņas (standartklūda: SK) pēc MK (mazāko kvadrātu) metodes no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai tadalafilu grupā bija 60 metri (SK 20,4 metri), bet placebo grupā 37 metri (SK 20,8 metri).

Pediatriskajiem PAH slimniekiem vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem tika piemērots arī ekspozīcijas un atbildes reakcijas (ER) modelis, lai paredzētu 6 minūtēs noieto attālumu (6MWD) atkarībā no

pediatriskās ekspozīcijas pēc 20 mg vai 40 mg dienas devas lietošanas, kas aprēķināta, izmantojot populācijas FK modeli un aprobētu pieaugušo ER modeli (H6D-MC-LVGY). Modeļa paredzētā 6MWD atbildes reakcija bija līdzīga ar pētījumā H6D-MC-LVHV pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem patiesi novēroto 6MWD atbildes reakciju.

Nevienā no terapijas grupām pētījuma 1. periodā nebija neviena apstiprināta klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījuma. To pacientu īpatsvars, kuriem salīdzinot ar sākotnējo stāvokli līdz 24. nedēļai uzlabojās PVO funkcionālā klase, tadafila grupā bija 40 %, bet placebo grupā 20 %. Tadafila un placebo grupas salīdzinājumā iespējamās efektivitātes pozitīva tendence tika novērota arī šādos mērījumos: NT-Pro-BNP līmenis (starpība starp terapijas grupām: -127,4, 95 % TI: no -247,05 līdz -7,80), ehokardiogrāfiskie raksturlielumi (TAPSE: starpība starp terapijas grupām 0,43, 95 % TI: no 0,14 līdz 0,71; kreisā kambara EI sistoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,40, 95 % TI: no -0,87 līdz 0,07; kreisā kambara EI diastoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,17, 95 % TI: no -0,43 līdz 0,09; perikardiāls izsvīdums tika novērots 2 pacientiem placebo grupā un netika novērota nevienam pacientam tadafila grupā) un CGI-I (tadafila grupā uzlabojums 64,3 %, placebo grupā 46,7 %).

Ilgtermiņa pagarinājuma dati

Pavisam 32 pacienti no placebo kontrolētā pētījuma (H6D-MC-LVHV) turpināja dalību 2 gadus ilgā, atklātā pētījuma pagarinājuma periodā (2. periods), kura laikā visi pacienti saņēma tadafilu ķermeņa masas kohortai atbilstošā devā. Pētījuma 2. perioda primārais mērķis bija noteikt tadafila ilgtermiņa lietošanas drošumu.

Novērošanas periodu pabeidza kopumā 26 pacienti, un šajā periodā netika novēroti jauni drošuma signāli. Klīniskais stāvoklis pasliktinājās 5 pacientiem; 1 pacientam bija pirmreizējs ģībonis, 2 pacientiem tika palielināta endotelīna receptora antagonista deva, 1 pacientam terapija tika papildināta ar jaunu PAH ārstēšanai paredzētu, vienlaikus lietotu terapiju un 1 pacients tika hospitalizēts PAH progresēšanas dēļ. Lielākajai daļai pacientu pētījuma 2. perioda beigās PVO funkcionālā klase nebija mainījusies vai bija uzlabojusies.

Farmakodinamiskā iedarbība < 6 gadus veciem bērniem

Tā kā dati par farmakodinamikas raksturlielumiem bērniem līdz 6 gadu vecumam ir ierobežoti un nav piemēroti un apstiprināti klīnisko mērķa kritēriju, šajā pacientu grupā efektivitāte ir ekstrapolēta, balstoties uz darbības intensitātes samērošanu ar pieaugušajiem efektīvo devu diapazonu.

Bērniem līdz 2 gadu vecumam tadafila devas un efektivitāte nav noskaidrota.

Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofija

Pediatriskiem pacientiem ar Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofiju (DMD) veikts viens pētījums, kurā pierādījumi par efektivitāti netika konstatēti. Tadafila randomizēto, dubultmaskēto, placebo kontrolēto, 3 paralēlu grupu pētījumu veica 331 zēnam vecumā no 7 līdz 14 gadiem ar DMD un vienlaicīgu kortikosteroīdu terapiju. Pētījumam bija 48 nedēļas ilgs dubultmaskēts periods, kura laikā pacienti bija nejaušināti ārstēšanai ar tadafilu 0,3 mg/kg, tadafilu 0,6 mg/kg vai placebo katru dienu. Nekonstatēja, ka tadafils palēninātu staigāšanas spējas zudumu, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija – 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD – 6 minute walk distance): pēc 48 nedēļām 6MWD vidējā pārmaiņa pēc mazāko kvadrātu metodes (LS) bija -51,0 metrs (m) placebo grupā, salīdzinot ar -64,7 m tadafila 0,3 mg/kg grupā ($p = 0,307$) un -59,1 m tadafila 0,6 mg/kg grupā ($p = 0,538$). Arī neviena šī pētījuma laikā veikta sekundārā analīze nesniedza pierādījumus par efektivitāti. Šajā pētījumā iegūtie vispārējie drošuma rezultāti kopumā atbilda tadafila zināmajam drošuma profilam un nevēlamajām blakusparādībām (BP), kādas sagaidāmas kortikosteroīdus lietojošiem pediatriskiem pacientiem ar DMD.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas pētījumos novērots, ka tadafila tabletes un iekšķīgi lietojamā suspensija ir bioloģiski ekvivalentas balstoties uz AUC(0-∞) tukšā dūšā. Iekšķīgi lietojamās suspensijas t_{max} tiek sasniegta apmēram 1 stundu vēlāk, nekā lietojot tabletes, tomēr atšķirība netika atzīta par klīniski

nozīmīgu. Lai gan tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, iekšķīgi lietojamā suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc katras maltītes.

Uzsūkšanās

Tadalafilis viegli uzsūcas pēc perorālas lietošanas, sasniedzot vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) ar laika mediānu 4 stundas pēc lietošanas. Farmakokinētikas pētījumi liecina, ka, vērtējot pēc $AUC(0-\infty)$, tadalafila tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalentas. Nav noteikta tadalafila absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas.

Uzturs neietekmē tadalafila apvalkoto tablešu uzsūkšanās ātrumu un apjomu, tādēļ tadalafila tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas. Ēdiena ietekme uz tadalafila iekšķīgi lietojamās suspensijas absorbcijas ātrumu un apjomu nav pētīta, tāpēc tadalafila suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai arī 2 stundas pēc ēšanas. Pēc 10 mg lielas devas lietošanas laikam (no rīta vai vakarā) nebija klīniski nozīmīga ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos bērni tadalofilu lietoja, neņemot vērā ēdiena uzņemšanu, un drošuma apdraudējumi netika novēroti.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 77 l, kas liecina, ka tadalafilis izplatās audos. Terapeitiskā koncentrācijā ar plazmas olbaltumvielām saistās 94 % tadalafila. Nieru darbības traucējumi neietekmē saistīšanos ar olbaltumvielām.

Veselām personām spermā nokļuva mazāk par 0,0005 % devas.

Biotransformācija

Tadalofilu galvenokārt metabolizē citohroma P450 (CYP) 3A4 izoforma. Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts ir metilkateholglikuronīds. Šim metabolītam ir vismaz 13 000 reižu mazāka ietekme uz FDE-5 nekā tadalafilam. Tādēļ nav gaidāms, ka tas novērotā metabolīta koncentrācijā būtu klīniski aktīvs.

Eliminācija

Veselām personām vidējais tadalafila klīrenss pēc perorālas lietošanas stabilas koncentrācijas apstākļos ir 3,4 l/h un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 16 stundas. Tadalafilis galvenokārt izdalās neaktīvu metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem (aptuveni 61 % devas) un mazākā daudzumā ar urīnu (aptuveni 36 % devas).

Linearitāte/nelinearitāte

Ja tadalafila deva ir robežās no 2,5 mg līdz 20 mg, tā iedarbības intensitāte (AUC) veseliem cilvēkiem palielinās proporcionāli devas lielumam. Starp 20 mg un 40 mg novēro intensitātes palielināšanos, kas mazāka par proporcionālu.

Vienu reizi dienā lietojot 20–40 mg tadalafila devas, stabila vielas koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5 dienu laikā un iedarbības intensitāte ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas.

Farmakokinētika populācijā

Pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kuri vienlaikus nesaņem bosentānu, pēc 40 mg tadalafila devu lietošanas tā vidējā iedarbības intensitāte stabilas koncentrācijas apstākļos ir par 26 % lielāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, klīniski nozīmīgas C_{max} atšķirības nav konstatētas. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem ar pulmonālu hipertensiju tadalafila klīrenss ir lēnāks nekā veseliem brīvprātīgajiem.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pēc 10 mg devas veseliem gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) pēc perorālas lietošanas bija mazāks tadafila klīrenss, radot par 25 % lielāku zāļu ietekmi (AUC), salīdzinot ar veseliem vīriešiem 19 – 45 gadu vecumā. Šī vecuma ietekme nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot vienu tadafila devu (5 mg – 20 mg), personām ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) vai vidēji smagas pakāpes (kreatinīna klīrenss 31 – 50 ml/min) nieru darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar terminālu nieru slimību, kuriem tiek veikta dialīze, tadafila ietekme (AUC) bija aptuveni divreiz lielāka. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, $C_{\max}$ bija par 41 % lielāka nekā veseliem indivīdiem.

Hemodialīzē tadafils tiek izvadīts nenozīmīgā daudzumā.

Sakarā ar palielinātu tadafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafils nav ieteicams.

Aknu darbības traucējumi

Tadafila ietekme (AUC) pēc 10 mg devas lietošanas personām ar vieglu vai vidēji smagu aknu bojājumu (A vai B pakāpe pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) bija līdzīga tai, kādu novēro veselām personām. Ja ordinēts tadafils, ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Dati par tadafila devu, kas lielākas par 10 mg, ordinēšanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ šādiem pacientiem tadafila lietošana nav ieteicama.

Pacienti ar cukura diabētu

Pēc 10 mg devas tadafila ietekme (AUC) pacientiem ar cukura diabētu bija par aptuveni 19 % mazāka nekā AUC veselām personām. Šī atšķirība nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

Rase

Farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti dažādu etnisko grupu cilvēki un pacienti, tomēr parastās tadafila iedarbības intensitātes atšķirības netika konstatētas. Deva nav jāpielāgo.

Dzimums

Veselām sievietēm un veseliem vīriešiem pēc vienreizējām un atkārtotām tadafila devām klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes atšķirības netika novērotas. Deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Balstoties uz datiem par 36 pediatriskajiem PAH pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, ķermeņa masai nebija ietekmes uz tadafila klīrensu; lietojot atbilstošas devas, visās pediatrisko pacientu ķermeņa masas grupās AUC vērtības līdzinājās AUC vērtībām, kādas novērotas pieaugušiem pacientiem. Tika pierādīts, ka ķermeņa masa ir faktors, kas ļauj paredzēt maksimālo iedarbību bērniem; pateicoties šai ķermeņa masas ietekmei, pediatriskiem pacientiem no ≥ 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu < 40 kg deva ir 20 mg dienā un paredzams, ka $C_{\max}$ būs līdzīga $C_{\max}$ pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, kas lieto 40 mg dienas devu. Aprēķinātais $T_{\max}$ zālēm tablešu formā ir aptuveni 4 stundas un nav atkarīgs no ķermeņa masas. Aprēķinātās tadafila eliminācijas pusperioda vērtības atrodas diapazonā no 13,6 līdz 24,2 stundām, ja ķermeņa masa ir no 10 līdz 80 kg, un tās neuzrādīja klīniski nozīmīgas atšķirības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām un pelēm, kas saņēma līdz 1 000 mg/kg tadafila dienā, netika novērota teratogēna, embriotoksiska vai fetotoksiska ietekme. Pētījumos par žurku prenatālo un postnatālo attīstību, traucējumus nenovēroja, lietojot 30 mg/kg devu dienā. Grūsnām žurkām šai devai aprēķinātās nesaistītās aktīvās vielas AUC bija aptuveni 18 reizes lielāks nekā cilvēkam pēc 20 mg lietošanas.

Žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti auglības traucējumi. Suņiem, kas saņēma tadafilu katru dienu 6–12 mēnešus pa 25 mg/kg dienā (kas izraisīja vismaz 3 reizes lielāku zāļu ietekmi (AUC) [3,7-18,6 robežās] nekā pēc 20 mg reizes devas lietošanas cilvēkam) un lielākas devas, radās sēklinieku kanāliņu epitēlija regresija, kas dažiem suņiem izraisīja spermatogēnēzes mazināšanos. Skatīt arī 5.1. apakšpunktu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

povidons (K-25);
nātrija laurilsulfāts;
poloksamērs 188;
bezūdens laktoze;
mikrokristāliskā celuloze (PH 101);
kroskarmelozes nātrija sāls;
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds;
magnija stearāts.

Apvalks:

laktozes monohidrāts;
hipromeloze (2910/15 mPa·s) (E464);
titāna dioksīds (E171);
triacetīns.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH Al blisteri kastītē, kas satur 28 un 56 apvalkotās tabletes.

PVH/PE/PVDH Al perforēti dozējamu vienību blisteri kastītē, kas satur 28 x 1 un 56 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 09. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 09. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungārija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Talmanco 20 mg apvalkotās tabletes
tadalafilum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā apvalkotajā tabletē ir 20 mg tadalafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
56 x1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Talmanco 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Talmanco 20 mg apvalkotās tabletes
tadalafilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viartis Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Talmanco 20 mg apvalkotās tabletes tadalafilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Talmanco un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Talmanco lietošanas
3. Kā lietot Talmanco
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Talmanco
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Talmanco un kādam nolūkam to lieto

Talmanco satur aktīvo vielu tadalafilu.

Talmanco ir zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes jeb FDE-5 inhibitoriem, kuru iedarbība palīdz atslābināties asinsvadiem ap Jūsu plaušām, uzlabojot asins ieplūšanu plaušās. Rezultātā uzlabojas Jūsu spējas veikt fiziskas aktivitātes.

2. Kas Jums jāzina pirms Talmanco lietošanas

Nelietojiet Talmanco:

- ja Jums ir alerģija pret tadalafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat jebkura veida nitrātus, piemēram, amilnitrītu, ko lieto pret sāpēm krūtīs. Ir konstatēts, ka tadalafilis pastiprina šo zāļu iedarbību. Ja lietojat kādus nitrātus vai Jums nav īstas skaidrības, aprunājieties par to ar ārstu;
- ja Jums kādreiz ir bijis redzes zudums - tas ir stāvoklis, kuru sauc arī par „acs trieku” (ne-arterītisku priekšējās daļas redzes nerva iekaisumu);
- ja Jums pēdējo trīs mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir zems asinsspiediens;
- Jūs lietojat riociguātu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskas trombemboliskas pulmonālās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā Talmanco, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguātu vai neesat pārliecināts, ka to lietojat, jautāiet to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- jebkāda sirds slimība (izņemot Jūsu plaušu artēriju hipertensiju);
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- jebkāda iedzimta acu slimība;
- asins sarkano šūnu patoloģija (sirdsveida šūnu anēmija);

- kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma);
- asins šūnu vēzis (leikoze);
- jebkāda veida dzimumlocekļa deformācija vai nevēlama/nepārejoša erekcija, kas ilgāka par 4 stundām;
- nopietna aknu slimība;
- nopietna nieru slimība.

Ja Jums laikā, kad lietojat Talmanco, pēkšņi pasliktinās vai pazūd redze, ir redzes traucējumi vai redze kļūst blāva, pārtrauciet lietot Talmanco un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Dažiem pacientiem, kuri lietojuši talalafilu, tika novērota pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zudums. Lai gan nav zināms, vai šis gadījums ir tieši saistāms ar talalafilu, ja Jums pēkšņi pasliktinās vai zūd dzirde, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicamas plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Citas zāles un Talmanco

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

NELIETOJIET šīs tabletes, ja Jūs jau lietojat nitrātus.

Talmanco var ietekmēt dažas zāles vai arī tās var ietekmēt Talmanco iedarbību. Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja jau lietojat:

- bosentanu (vēl vienas zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai);
- nitrātus (pret sāpēm krūšu kurvī);
- alfa blokatorus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai prostatas slimību ārstēšanai;
- riociguātu;
- rifampicīnu (bakteriālo infekciju ārstēšanai);
- ketokonazola tabletes (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīru (HIV ārstēšanai);
- tabletes erektilās disfunkcijas ārstēšanai (FDE-5 inhibitorus).

Talmanco kopā ar alkoholu

Alkoholisko dzērienu lietošana var uz laiku pazemināt Jūsu asinsspiedienu. Ja esat lietojis vai plānojat lietot Talmanco, izvairieties no pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk nekā 5 alkohola vienības), jo tas var paaugstināt reiboņa risku pieceļoties.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja vien tas nav absolūti nepieciešams un ja to neesat apspriedusi ar savu ārstu, grūtniecības laikā šīs zāles nelietojiet.

Tā kā nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā, šo tablešu lietošanas laikā bērnu nebarojiet ar krūti. Grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Zāles saņemušo suņu sēkliniekos samazinājās spermatozoīdu veidošanās. Dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Maz ticams, ka šī ietekme varētu izraisīt neauglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir aprakstīts reibonis. Pirms sēšanās pie stūres vai mehānismu darbināšanas noskaidrojiet, kāda ir Jūsu reakcija uz šīm zālēm.

Talmanco satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Talmanco

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Talmanco ir pieejams 20 mg tabletēs. Norijiet tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot ūdeni. Tableti(-es) var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

Plaušu artēriju hipertensija pieaugušajiem

Parastā deva ir divas 20 mg tabletes, kas jālieto vienu reizi dienā. Abas tabletes viena pēc otras jālieto vienlaicīgi. Ja Jums ir viegla vai vidēji smaga aknu vai nieru slimība, Jūsu ārsts var ieteikt lietot tikai vienu 20 mg tableti dienā.

Plaušu artēriju hipertensija bērniem (no 2 gadu vecuma) ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ieteicamā deva ir divas 20 mg tabletes, ko lieto vienu reizi dienā. Abas tabletes jālieto vienā laikā, vienu pēc otras. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt lietot tikai vienu 20 mg tableti dienā.

Plaušu artēriju hipertensija bērniem (no 2 gadu vecuma) ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg

Ieteicamā deva ir viena 20 mg tablete, ko lieto vienu reizi dienā. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt lietot 10 mg devu vienu reizi dienā.

Bērniem labāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas; vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis Talmanco vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai kāds cits lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, paņemot līdzi šīs zāles vai to iepakojumu. Jums ir iespējama jebkura no 4. punktā aprakstītajām nevēlamajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Talmanco

Lietojiet devu, tiklīdz par to atceraties, ja tas noticis astoņu stundu laikā pēc tam, kad Jums bija jālieto zāļu deva. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Talmanco

Ja vien ārsts nav ieteicis citādi, tablešu lietošanu nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas.

Ja Jums rodas kāda no šīm nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un meklējiēt medicīnisku palīdzību.

Bieži (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas, to vidū arī ādas izsitumi;
- sāpes krūšu kurvī. Šādā gadījumā nevis lietojiēt nitrātus, bet nekavējoties meklējiēt medicīnisku palīdzību.

Retāk (var rasties līdz vienam no 100 cilvēkiem)

- priapisms, ilgstoša un, iespējams, sāpīga erekcija pēc šo zāļu lietošanas. Ja Jums ir šāda nepārtraukta erekcija ilgāk par četrām stundām, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Reti (var rasties līdz vienam no 1000 cilvēkiem)

- pēkšņs redzes zudums.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- traucēta, blāvāka, neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās.

Aprakstītas citas nevēlamas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes;
- pietvīkums, deguna un tā blakusdobumu aizlikums (aizlikts deguns);
- slikta dūša, gremošanas traucējumi (tostarp sāpes vai diskomforta sajūta vēderā);
- muskuļu, muguras un ekstremitāšu sāpes (tostarp diskomforta sajūta ekstremitātēs).

Bieži (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

- neskaidra redze;
- zems asinsspiediens;
- deguna asiņošana;
- vemšana;
- pastiprināta vai patoloģiska dzemdes asiņošana;
- sejas tūska;
- skābes atvilkis;
- migrēna;
- neregulāra sirdsdarbība;
- ģībonis.

Retāk (var rasties līdz vienam no 100 cilvēkiem)

- krampji;
- pārejošs atmiņas zudums;
- nātrene;
- pārmērīga svīšana;
- dzimumlocekļa asiņošana;
- asinis sēklas šķidrumā un/vai urīnā;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ātra sirdsdarbība;
- pēkšņa kardiāla nāve;
- džinkstēšana ausīs.

FDE-5 inhibitorus lieto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai vīriešiem. Dažas **reti** (var rasties līdz vienam no 1000 cilvēkiem) novērotas nevēlamas blakusparādības ir:

- daļēja īslaicīga vai paliekoša vienas vai abu acu redzes pasliktināšanās vai zudums un smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas un rīkles pietūkumu. Aprakstīta arī pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai tās zudums.

Dažas blakusparādības aprakstītas vīriešiem, kuri tadafilu lietojuši erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Šīs parādības plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanas pētījumu laikā nav novērotas, tādēļ to biežums

nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plakstiņu tūska, acu sāpes, acu apsarkums, sirdslēkme un insults.

Saistībā ar pacientiem, kuri ir lietojuši tadafilu, ir saņemti ziņojumi par vēl dažām retām

blakusparādībām, kuras nav konstatētas klīniskajos pētījumos. Šīs blakusparādības ir:

- traucēta, blāvāka, neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (biežums nav zināms).

Lielākajai daļai šo vīriešu (bet ne visiem), kuriem aprakstīta paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, sirdslēkme, insults un pēkšņa kardiāla nāve, pirms tadafila lietošanas ir bijuši diagnosticēti sirdsdarbības traucējumi. Vai šie gadījumi ir tieši saistīti ar tadafila lietošanu, nav iespējams noteikt.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Talmanco

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Talmanco satur

- Aktīvā viela ir tadafils. Katrā tabletē ir 20 mg tadafila.
- Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir povidons, nātrijs laurilsulfāts, poloksamērs 188, bezūdens laktoze (skatīt 2. punktu “Talmanco satur laktozi un nātriju”), mikrokristāliskā celuloze (PH 101), kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds un magnija stearāts. Apvalks satur laktozes monohidrātu (skatīt 2. punktu “Talmanco satur laktozi un nātriju”), hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171) un triacetīnu.

Talmanco ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar slīpām malām un ar iegravētu burtu M tabletes vienā pusē un uzrakstu “TA20” otrā pusē.

Šīs zāles ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 28 vai 56 tabletēm un perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos, kas satur 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungārija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис 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: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel.: +371 676 055 80

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>