

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talmanco, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 237,9 mg laktozy (234,5 mg w postaci bezwodnej i 3,4 mg w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła, dwuwypukła powlekana tabletka, o ściętych brzegach (o średnicy około 10,7 mm), oznaczona „M” na jednej stronie tabletki i „TA20” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dzieci i młodzież

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 40 mg (dwie tabletki powlekane po 20 mg) przyjmowane raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat)

Zalecane dawki podawane raz na dobę, ustalone w zależności od wieku i masy ciała dzieci i młodzieży, przedstawiono poniżej.

Wiek i (lub) masa ciała u dzieci i młodzieży	Zalecana dawka dobową i schemat dawkowania
Wiek ≥ 2 lata Masa ciała ≥ 40 kg Masa ciała < 40 kg	40 mg (dwie tabletki po 20 mg) raz na dobę 20 mg (jedna tabletka po 20 mg lub 10 ml zawiesiny doustnej, 2 mg/ml tadalafilu*) raz na dobę

*Dostępna jest zawiesina doustna do podawania u dzieci i młodzieży, którzy wymagają zastosowania dawki 20 mg i którzy nie są w stanie połknąć tabletek.

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki i skuteczności u pacjentów w wieku < 2 lat. Nie określono najbardziej odpowiedniej dawki tadalafilu dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania tadalafilu w tej grupie wiekowej.

Przyjęcie dawki w późniejszym terminie, pominięcie dawki lub wymioty

W przypadku przyjęcia dawki tadalafilu z opóźnieniem, ale w tym samym dniu, nie należy zmieniać schematu podawania kolejnych dawek. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku pominięcia dawki.

Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku wystąpienia wymiotów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg)

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu u danego pacjenta. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg)

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Childa-Pugha), można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć podanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafillem u pacjentów w każdym wieku, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa

C według klasyfikacji Childa-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku <2 lat)

Nie określono dawkowania ani skuteczności tadalafilu u dzieci w wieku < 2 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Produkt Talmanco jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze (< 90/50 mm Hg).

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów stosujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym tadalafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu krążenia

Następujące grupy pacjentów z chorobami układu krążenia nie brały udziału w badaniach klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki aorty i zastawki dwudzielnej
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdza
- pacjenci z kardiomiopatią zastoinową lub restrykcyjną
- pacjenci z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową serca
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą spowodować istotne pogorszenie wydolności układu krążenia u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (ang. *pulmonary veno-occlusive disease, PVOD*). Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych, nie zaleca się podawania tadalafilu tym pacjentom. W razie pojawienia się objawów wskazujących na obrzęk płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość jednoczesnego występowania zarostowej choroby żył płucnych.

Tadalafil ma właściwość rozszerzania naczyń krwionośnych, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni starannie rozważyć, czy u pacjentów z określonymi współistniejącymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, nadmierną utratą płynów, niedociśnieniem spowodowanym zaburzeniami układu autonomicznego lub niedociśnieniem w spoczynku, mogą wystąpić niekorzystne skutki spowodowane rozszerzeniem naczyń.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. *central serous chorioretinopathy, CSCR*) i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). W większości przypadków CSCR ustąpiło samoistnie po odstawieniu tadalafilu. W odniesieniu do NAION, analizy danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po zastosowaniu tadalafilu lub innych inhibitorów PDE5. Ze względu, że może to być istotne dla wszystkich pacjentów przyjmujących tadalafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia, zaburzenia ostrości wzroku i (lub) zniekształcenia obrazu, przerwał przyjmowanie tadalafilu i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, w tym z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Choć w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, utrata słuchu w przeszłości i towarzyszące jej choroby tkanki łącznej), pacjentów należy poinformować, aby natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne oraz brak możliwości wpływu na stopień wydalania leku poprzez dializy, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca podawania tadalafilu tym pacjentom.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

U mężczyzn przyjmujących inhibitory PDE5 zgłaszano przypadki priapizmu. Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (takimi jak wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi, białaczka).

Stosowanie z induktorami lub inhibitorami CYP3A4

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących przewlekłe silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol czy rytonawir (patrz punkt 4.5).

Leczenie zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Należy poinformować pacjentów, by nie stosowali tadalafilu jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Prostacyklina i jej analogi

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tadalafilu i prostacykliny lub jej analogów. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Talmanco tabletki zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol)

Ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) dwukrotnie, a stężenie maksymalne C_{max} tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i C_{max} po podaniu samego tadalafilu. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%.

Inhibitory proteazy (np. rytonawir)

Rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) i nie powodował zmian C_{max} . Rytonawir (w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę)

zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) o 32% i zmniejszał $C_{\max}$ o 30%.

Induktory cytochromu P450

Antagoniści receptora endoteliny-1 (np. bozentan)

Bozentan (w dawce 125 mg dwa razy na dobę), substrat cytochromów CYP2C9 i CYP3A4, oraz umiarkowany induktor cytochromów CYP3A4, CYP2C9 i przypuszczalnie CYP2C19, zmniejszał ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (w dawce 40 mg raz na dobę) o 42% i $C_{\max}$ o 27% w przypadku wielokrotnego skojarzonego podawania. Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.4 i 5.1). Tadalafil nie wpływa na ekspozycję (AUC i $C_{\max}$) na bozentan i jego metabolity.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania innych antagonistów receptora endoteliny-1 i tadalafilu.

Leki przeciwpłatkowe (np. ryfampicyna)

Induktor CYP3A4, ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), zmniejsza AUC tadalafilu o 88% i $C_{\max}$ o 46%, w porównaniu z wartościami AUC i $C_{\max}$ tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Interakcja utrzymywała się przez ponad 24 godziny i nie była już wykrywalna po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym leki blokujące kanały wapniowe)

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawce 4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i w dawce 20 mg podanej jednorazowo) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory α -adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil (10 mg i 20 mg). Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej. U pacjentów przyjmujących kilka przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, u których nadciśnienie nie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było większe niż u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, a obniżenie ciśnienia minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem doksazosyny – patrz powyżej) jest niewielkie i prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)

Jednoczesne stosowanie tadalafilu w dawce 10 mg i teofiliny (nieselektywnego inhibitora fosfodiesterazy), nie powodowało wystąpienia interakcji farmakokinetycznej. Jedynym efektem farmakodynamicznym było niewielkie (3,5 uderzeń/minutę) zwiększenie częstości akcji serca.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) na S-warfarynę i R-warfarynę (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Kwas acetylosalicylowy

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Doustne leki antykoncepcyjne

W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) powodował zwiększenie ekspozycji (AUC) na etynyloestradiol o 26% i C_{max} o 70%, w porównaniu z doustnym lekiem antykoncepcyjnym podawanym jednocześnie z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje na to, że wpływ na etynyloestradiol wynika z zahamowania przez tadalafil procesu siarżanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Terbutalina

Podobnego zwiększenia ekspozycji (AUC) i C_{max} jak w przypadku etynyloestradiolu, można się spodziewać po doustnym podaniu terbutaliny. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania przez tadalafil procesu siarżanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Alkohol

Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi. Ponadto, nie zaobserwowano zmian stężenia tadalafilu po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Tadalafil (20 mg) nie nasilał średniego zmniejszenia ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] u mężczyzn o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób występowały zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetyki ustalono, że szacunkowe wartości pozornego klirensu (CL/F) oraz wpływ bozentanu na wartość CL/F u dzieci i młodzieży są zbliżone do obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH. Uważa się, że nie ma potrzeby dostosowania dawki tadalafilu podczas stosowania bozentanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania tadalafilu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Tadalafilu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tadalafil wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na tadalafil, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafil w dawce 40 mg w ramieniu badania, były: ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W głównym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, 323 pacjentów było leczonych tadalafil w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę i 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólnie częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była mała (tadalafil 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie, zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. W badaniach stosowano dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych tadalafil.

W tabeli uwzględniono także niektóre działania niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania tadalafilu.

Oszacowanie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
	Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy ⁶	Omdlenie, Migrena ⁵	Napady drgawek ⁵ Przemijająca amnezja ⁵		Udar ² (w tym incydenty krwotoczne)
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie			Nietętnicza przednia niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), Okluzja naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia, Centralna surowicza chorioretinopatia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
		Szum w uszach		Nagła utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca ^{2, 5}	Nagłe zgony sercowe ^{2, 5} , Częstoskurcz ^{2, 5}		Niestabilna dławica piersiowa, Komorowe zaburzenia rytmu serca, Zawał mięśnia sercowego ²
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok, oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Krwawienie z nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności, Niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne ³)	Wymioty Refluks żołądkowo-przełykowy			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Wysypka	Pokrzywka ⁵ , Nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa-Johnsona, Złuszczone zapalenie skóry

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Ból mięśni, ból pleców, ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyny)				
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Krwimocz		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Nasilone krwawienia z macicy ⁴	Priapizm ⁵ , Krwotok z prącia, Krew w nasieniu		Przedłużony czas trwania wzwodu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Obrzęk twarzy, Ból w klatce piersiowej ²			

¹ Zdarzenia nie zgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

² Większość pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

³ Dokładne określenia według terminologii MedDRA to: dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz dolegliwości żołądkowe.

⁴ Zgłoszenia kliniczne zawierające terminologię inną niż MedDRA dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesięczkowych, takich jak krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesięczne czy krwotok z pochwy.

⁵ Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym tadalafilu kontrolowanym placebo.

⁶ Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Ból głowy może pojawić się na początku terapii i zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

Dzieci i młodzież

Łącznie 51 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2,5 roku do 17 lat leczonych było tadalafillem w ramach badań klinicznych (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Łącznie 391 dzieci i młodzieży z PAH, od noworodków do osób w wieku < 18 lat, leczonych było tadalafillem w badaniu obserwacyjnym prowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu (H6D-JE-TD01). Po podaniu tadalafilu częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do zaobserwowanych u dorosłych. Ze względu na różnice pod względem planu badania, liczebności próby, płci, wieku i zakresu dawek, wyniki tych badań dotyczące bezpieczeństwa wyszczególniono oddzielnie poniżej.

Badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVHV)

W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem 35 pacjentów z PAH w wieku od 6,2 do 17,9 lat (mediana wieku 14,2 lat), łącznie 17 pacjentów przez 24 tygodnie przyjmowało raz na dobę tadalafil w dawce 20 mg (kohorta o średniej masie ciała od ≥ 25 kg do < 40 kg) lub w dawce 40 mg (kohorta o dużej masie ciała ≥ 40 kg), a 18 pacjentów przyjmowało placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u ≥ 2 pacjentów leczonych tadalafillem, były: bóle głowy (29,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych i grypa (w każdym przypadku 17,6%) oraz ból stawów i krwawienia z nosa (w każdym przypadku 11,8%).

Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych. Spośród 35 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych w tym krótkoterminowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 32 pacjentów włączono do trwającej 24 miesiące długoterminowej fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, a 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie farmakokinetyki bez grupy kontrolnej, prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVIG)

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek rosnących 19 pacjentów w wieku wynoszącym średnio 10,9 lat [zakres: 2,5 roku – 17 lat] otrzymywało raz na dobę tadalafil przez 10 tygodni w okresie leczenia metodą otwartej próby (okres 1) i dodatkowo przez maksymalnie 24 miesiące w fazie przedłużonej (okres 2). Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 8 pacjentów (42,1%). Były to: nadciśnienie płucne (21,0%), zakażenie wirusowe (10,5%) oraz niewydolność serca, zapalenie błony śluzowej żołądka, gorączka, cukrzyca typu I, drgawki gorączkowe, stan przedmiedniowy, napad padaczkowy i torbiel jajnika (w każdym przypadku 5,3%). U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 18 pacjentów (94,7%), a najczęstszymi z nich (które wystąpiły u ≥ 5 pacjentów) były: bóle głowy, gorączka, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i wymioty. Zgłoszono dwa zgony.

Badanie prowadzone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-JE-TD01)

Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrano podczas obserwacyjnego badania prowadzonego w Japonii po wprowadzeniu produktu do obrotu, do którego włączono 391 dzieci i młodzieży z PAH (maksymalny okres obserwacji trwający 2 lata). Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił $5,7 \pm 5,3$ roku, przy czym w tej grupie było 79 pacjentów w wieku < 1 roku, 41 w wieku od 1 roku do < 2 lat, 122 w wieku od 2 do 6 lat, 110 w wieku od 7 do 14 lat i 39 w wieku od 15 do 17 lat. Działania niepożądane zgłoszono u 123 pacjentów (31,5%). Częstość występowania działań niepożądanych (≥ 5 pacjentów) była następująca: nadciśnienie płucne (3,6%); ból głowy (2,8%); niewydolność serca i zmniejszenie liczby płytek krwi (w każdym przypadku 2,0%); krwawienie z nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych (w każdym przypadku 1,8%); zapalenie oskrzeli, biegunka i nieprawidłowa czynność wątroby (w każdym przypadku 1,5%); oraz zapalenie żołądka i jelit, gastroenteropatia wysiękowa (z utratą białek) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (w każdym przypadku 1,3%). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 12,0% (≥ 3 pacjentów), w tym nadciśnienie płucne (3,6%), niewydolność serca (1,5%) i zapalenie płuc (0,8%). Zgłoszono szesnaście zgonów (4,1%); żaden nie był związany z tadalafillem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom z zaburzeniami erekcji - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek.

W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie podtrzymujące. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem PDE5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózdku. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa > 10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa > 10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także > 10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tętnicze nadciśnienie płucne u dorosłych

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepię kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 405 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dopuszczalne było przyjmowanie bozentanu (w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej nie więcej niż 125 mg dwa razy na dobę) oraz długotrwale stosowanie leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych i podawanie tlenu. Więcej niż połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg lub placebo). Pacjenci byli w wieku co najmniej 12 lat i mieli rozpoznane tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) – idiopatyczne lub związane z: chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąknienie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytym zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem lewo-prawym trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy). Średni wiek pacjentów wynosił 54 lat (w zakresie od 14 do 90 lat). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) i płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń (23,5%). Większość uczestników zaliczono do klasy III (65,2%) i II (32,1%) według klasyfikacji czynnościowej WHO. Średnia wyjściowa odległość przebyta podczas testu 6-minutowego marszu (ang. 6-minute-walk-distance, 6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym. Jedynie w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo osiągnęło poziom istotności określony w protokole i wyniosło 26 metrów ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmana) (średnio

33 metry, 95% CI: 15,2; 50,3). Poprawa wyników w teście marszowym widoczna była od 8. tygodnia leczenia. Wykazano istotną poprawę ($p < 0,01$) wyników testu 6MWD w 12. tygodniu, kiedy poproszono pacjentów o opóźnienie pory przyjęcia badanego produktu leczniczego, aby uzyskać minimalne stężenie substancji czynnej. Ogólnie uzyskane wyniki były zbieżne w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku, płci, etiologii nadciśnienia płucnego, klasy wyjściowej według klasyfikacji czynnościowej WHO i wyniku uzyskanego w teście 6MWD. Zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo wyniosło 17 metrów ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmana) (średnio 23 metry, 95% CI: -2,4; 47,8) u pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg w uzupełnieniu do schematu leczenia bozentanem ($n = 39$) i 39 metrów ($p < 0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmana) (średnio 44 metry, 95% CI: 19,7; 69,0) u pacjentów przyjmujących tylko tadalafil w dawce 40 mg ($n = 37$).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku według klasyfikacji czynnościowej WHO w 16. tygodniu był podobny w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg i w grupie placebo (23% w porównaniu z 21%). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w 16. tygodniu był mniejszy w grupie otrzymującej tadalafil 40 mg (5%; 4 z 79 pacjentów) niż w grupie placebo (16%; 13 z 82 pacjentów). Zmiana wyników oceny nasilenia duszności w skali Borga była mała i nieistotna statystycznie zarówno w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę dotyczącą aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnego stanu zdrowia, vitalności i funkcjonowania społecznego w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ról społecznych zależnych od kondycji emocjonalnej i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę wyników w skali EuroQol (EQ-5D) w wersji amerykańskiej (USA) i brytyjskiej (UK), obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS).

U 93 pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego. Leczenie tadalafillem w dawce 40 mg powodowało zwiększenie pojemności minutowej serca (0,6 l/min), zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej (-4,3 mm Hg) i oporu w naczyniach płucnych (-209 dyn.s/cm⁵) w porównaniu ze stanem wyjściowym ($p < 0,05$). Jednak w analizie *post hoc* wykazano, że zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej tadalafillem 40 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo.

Długotrwałe leczenie

357 pacjentów, którzy brali udział w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. 311 z tych pacjentów otrzymywało tadalafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 293 przez 1 rok (mediana ekspozycji 365 dni; w zakresie od 2 do 415 dni). U pacjentów, dla których dostępne są dane, wskaźnik przeżycia po 1 roku wynosi 96,4%. Ponadto, u pacjentów leczonych tadalafillem przez 1 rok, wynik uzyskiwany w teście 6-minutowego marszu i ocena w klasyfikacji czynnościowej WHO, wydaje się utrzymywać na stałym poziomie.

Tadalafil w dawce 20 mg podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniu oceniającym wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) korzystając ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają małe powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie ($< 0,1\%$).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy). W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego.

Dzieci i młodzież

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci

Łącznie 35 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 6 do < 18 lat było leczonych w 2-okresowym badaniu dotyczącym terapii uzupełniającej (stanowiącej dodatek do stosowanego aktualnie przez pacjenta antagonisty receptora endoteliny) (badanie H6D-MC-LVHV) oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę tadalafilu. W trwającym 6 miesięcy podwójnie zaślepionym okresie (okres 1) 17 pacjentów otrzymywało tadalafil, a 18 pacjentów otrzymywało placebo.

Tadalafil podawano w dawce wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta określonej w czasie wizyty przesiewowej. Większość pacjentów (25 [71,4%]) miała masę ciała ≥ 40 kg i otrzymywała dawkę 40 mg, a pozostali (10 [28,6%]) o masie ciała od ≥ 25 kg do < 40 kg otrzymywali dawkę 20 mg. W badaniu wzięło udział 16 osób płci męskiej i 19 osób płci żeńskiej; mediana wieku w całej grupie pacjentów wynosiła 14,2 lat (zakres: od 6,2 do 17,9 lat). Do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku < 6 lat. W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH; 74,3%) oraz tętnicze nadciśnienie płucne związane z przetrwałym lub nawrotowym nadciśnieniem płucnym po operacji naprawczej wrodzonego przebiegu systemowo-płucnego (25,7%). Większość pacjentów zaliczono do klasy II według klasyfikacji czynnościowej WHO (80%).

W okresie 1 celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności tadalafilu w porównaniu z placebo w odniesieniu do zwiększenia dystansu pokonanego w teście 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk distance, 6MWD) w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia u pacjentów w wieku od ≥ 6 do < 18 lat zdolnych pod względem rozwojowym do wykonania testu 6MW. W analizie pierwszorzędowej (MMRM), wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów średnia (błąd standardowy: SE) zmiana wyniku testu 6MWD w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia wyniosła 60 (SE: 20,4) metrów w przypadku stosowania tadalafilu i 37 (SE: 20,8) metrów w przypadku placebo.

Ponadto u dzieci i młodzieży z PAH w wieku od ≥ 2 do < 18 lat, zastosowano model „ekspozycja-odpowiedź” (ang. exposure-response, ER) do przewidywania dystansu pokonanego w ciągu 6 minut (6MWD) na podstawie ekspozycji u dzieci i młodzieży po podaniu dawek dobowych wynoszących 20 lub 40 mg, określonej przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej oraz ustalonego modelu ER dla dorosłych (H6D-MC-LVGY). W modelu tym wykazano podobieństwo odpowiedzi między wynikiem testu 6MWD przewidzianym na podstawie modelu a rzeczywiście uzyskanym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat z badania H6D-MC-LVHV.

W okresie 1. nie odnotowano potwierdzonych przypadków pogorszenia stanu klinicznego w żadnej grupie terapeutycznej. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyniku oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia, wyniósł 40% w grupie leczonej tadalafillem w porównaniu z 20% w grupie otrzymującej placebo. Ponadto zaobserwowano także pozytywną tendencję dotyczącą potencjalnej skuteczności w grupie leczonej tadalafillem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do takich parametrów, jak NT-ProBNP (różnica między grupami wyniosła: -127,4; 95% CI: -247,05 do -7,80), parametry echokardiograficzne (TAPSE: różnica między grupami wyniosła 0,43; 95% CI: 0,14 do 0,71; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie skurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,40; 95% CI: -0,87 do 0,07; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie rozkurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,17;

95% CI; -0,43 do 0,09; 2 pacjentów, u których zgłoszono wysięk osierdziowy, z grupy otrzymującej placebo i żadnego z grupy leczonej tadalafillem) oraz CGI-I (poprawa w grupie leczonej tadalafillem 64,3%, w grupie placebo 46,7%).

Dane z długoterminowej fazy przedłużonej

Łącznie 32 pacjentów z badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (H6D-MC-LVHV) włączono do trwającej 2 lata długoterminowej fazy prowadzonej w warunkach otwartej próby (okres 2), w której wszyscy pacjenci otrzymywali tadalafil w odpowiedniej dawce zależnej od masy ciała. W okresie 2. celem pierwszorzędowym była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tadalafilu.

W sumie 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej, w którym nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. U 5 pacjentów wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego; u 1 wystąpiło po raz pierwszy omdlenie, u 2 zwiększono dawkę antagonisty receptora endoteliny, u 1 dodano nową, skojarzoną terapię właściwą dla PAH, a 1 hospitalizowano z powodu progresji PAH. Pod koniec okresu 2. u większości pacjentów wynik oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO nie zmienił się lub uległ poprawie.

Działania farmakodynamiczne u dzieci w wieku < 6 lat

Ze względu na ograniczoną dostępność parametrów oceny farmakodynamiki oraz brak odpowiedniego i zatwierdzonego klinicznego punktu końcowego u dzieci w wieku poniżej 6 lat, w tej grupie pacjentów dokonano ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności na podstawie dopasowania ekspozycji do zakresu dawek skutecznych u dorosłych.

Nie określono dawkowania ani skuteczności tadalafilu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a

W pojedynczym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) nie wykazano skuteczności leczenia. W badaniu z losowym przydziałem pacjentów, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych z zastosowaniem tadalafilu, wzięło udział 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z DMD otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Badanie obejmowało 48-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej codziennie tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc., do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. lub do grupy otrzymującej placebo. Nie wykazano skuteczności tadalafilu w spowolnieniu utraty zdolności motorycznej mierzonej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk distance, 6MWD) jako pierwszorzędowego punktu końcowego: średnia zmiana 6MWD obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów w 48 tygodniu wynosiła -51,0 metrów (m) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, w porównaniu z -64,7 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc. ($p = 0,307$) i -59,1 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. ($p = 0,538$). Ponadto, nie znaleziono żadnych dowodów na skuteczność w żadnej z analiz wtórnych przeprowadzonych w tym badaniu. Całościowe wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania uzyskane w tym badaniu były zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tadalafilu oraz działań niepożądanych przewidywanych u dzieci i młodzieży z DMD otrzymujących kortykosteroidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetycznych wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność tadalafilu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej po podaniu na czczo. T_{max} po podaniu zawiesiny doustnej osiągany jest o około 1 godzinę później niż w przypadku tabletek, jednak różnicy tej nie uznano za istotną klinicznie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, natomiast zawiesinę doustną należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane średnio po 4 godzinach od podania leku. W badaniach farmakokinetycznych wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność tadalafilu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu w postaci tabletek powlekanych, dlatego tadalafil w postaci tabletek można przyjmować niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu w postaci zawiesiny doustnej; dlatego tadalafil w postaci zawiesiny należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania. W badaniach klinicznych i badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu tadalafil podawano u dzieci niezależnie od posiłku bez wpływu na bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 l w stanie stacjonarnym, co oznacza, że tadalafil jest rozmieszczany w tkankach. W stężeniach terapeutycznych, 94% tadalafilu w osoczu jest związane z białkami.

W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione.

Mniej niż 0,0005% podanej dawki leku pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Metabolizm

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwioobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil, dlatego przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Eliminacja

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/godzinę w stanie stacjonarnym, a średni końcowy okres półtrwania wynosi 16 godzin. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość lub nieliniowość

W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) na tadalafil u zdrowych osób zwiększa się proporcjonalnie do dawki. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwowano mniej proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Podczas podawania tadalafilu w dawce 20 mg i 40 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5 razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka populacyjna

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie przyjmujących jednocześnie bozentanu, średnia ekspozycja na tadalafil w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 40 mg była o 26% większa w porównaniu do tej obserwowanej u zdrowych ochotników. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu maksymalnym C_{max} w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki wskazują na niższą wartość klirensu tadalafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niż u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25% w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat, którzy otrzymali dawkę 10 mg. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności zmiany dawkowania leku.

Zaburzenia czynności nerek

W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (5 mg do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie, stężenie maksymalne C_{max} było o 41% większe niż u zdrowych osób.

Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens przez dializę, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadafilem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19% mniejsza niż u zdrowych osób po przyjęciu dawki 10 mg. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

Rasa

W badaniach farmakodynamicznych wzięli udział ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn po jednorazowym i wielokrotnym podaniu tadalafilu, nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych pochodzących od 36 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2 do < 18 lat ustalono, że masa ciała nie wpływa na klirens tadalafilu; wartości AUC we wszystkich grupach wagowych dzieci i młodzieży były podobne do wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów po podaniu tej samej dawki. Wykazano, że masa ciała jest czynnikiem predykcyjnym maksymalnej ekspozycji u dzieci; ze względu na ten efekt masy ciała dawka dla dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała < 40 kg wynosi 20 mg na dobę i przewiduje się, że wartość C_{max} będzie podobna do wartości obserwowanej u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 40 kg przyjmujących dawkę 40 mg na dobę. Oszacowano, że T_{max} po podaniu tabletek wynosi około 4 godzin i jest niezależny od masy ciała.

Oszacowano, że okres półtrwania tadalafilu wynosi od 13,6 do 24,2 godziny w zakresie masy ciała od 10 do 80 kg i nie wykazuje żadnych różnic znaczących klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przed- i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanej substancji czynnej była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

powidon (K-25)
sodu laurylosiarczan
poloksamer 188
laktoza bezwodna
celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
kroskarmeloza sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

laktoza jednowodna
hypromeloza (2910/15 mPa·s) (E464)
tytanu dwutlenek (E 171)
triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC-Aluminium w pudełku zawierają po 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Blistry PVC/PE/PVdC-Aluminium, perforowane, podzielne na dawki pojedyncze, w pudełku zawierają po 28 x 1 lub 56 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 styczeń 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 listopad 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Węgry

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Talmanco, 20 mg, tabletki powlekane
tadalafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

28 x 1 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

56 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Talmanco 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Talmanco, 20 mg, tabletki powlekane
tadalafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatis Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Talmanco, 20 mg, tabletki powlekane tadalafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Talmanco i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Talmanco
3. Jak stosować lek Talmanco
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Talmanco
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Talmanco i w jakim celu się go stosuje

Lek Talmanco zawiera substancję czynną tadalafil.

Lek Talmanco jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat.

Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc i poprawiają przepływ krwi w płucach. Skutkiem tego jest poprawa wydolności fizycznej organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Talmanco

Kiedy nie stosować leku Talmanco:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tadalafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje azotany w jakiegokolwiek postaci, takie jak azotyn amylu stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wykazano, że lek Talmanco nasila działanie tych leków. Jeżeli pacjent zażywa azotany w jakiegokolwiek postaci lub nie jest tego pewien, powinien poinformować o tym lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek utrata wzroku, określana czasami jako „porażenie oka” (nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego - NAION).
- jeśli pacjent przeżył zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- jeśli u pacjenta występuje niskie ciśnienie krwi.
- jeśli pacjent przyjmuje riociguat. Jest to lek stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia krwi w płucach) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia w płucach spowodowanego przez zakrzepy krwi). Wykazano, że inhibitory PDE5, takie jak Talmanco, nasilają działanie obniżające ciśnienie krwi przez ten lek. Jeśli pacjent przyjmuje riociguat lub nie jest pewien, należy poinformować o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- choroby serca inne niż nadciśnienie płucne,
- nieprawidłowe ciśnienie krwi,
- jakiegokolwiek dziedziczne choroby oczu,
- nieprawidłowy kształt czerwonych krwinek (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- nowotwór szpiku kostnego (szpiczak mnogi),
- nowotwór komórek krwi (białaczka),
- jakiegokolwiek zniekształcenie członka, lub niepożądane lub utrzymujące się erekcje trwające dłużej niż 4 godziny,
- ciężkie choroby wątroby,
- ciężkie choroby nerek.

Jeśli w trakcie stosowania leku Talmanco wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub utrata wzroku, lub obraz jest zniekształcony, przyćmiony, należy przerwać stosowanie leku Talmanco i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów przyjmujących tadalafil obserwowano pogorszenie lub nagłą utratę słuchu. Chociaż nie wiadomo, czy zdarzenie to ma bezpośredni związek ze stosowaniem tadalafilu, jeśli wystąpi pogorszenie lub nagła utrata słuchu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej.

Lek Talmanco a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

NIE należy przyjmować tych tabletek w przypadku stosowania azotanów.

Talmanco może zmieniać działanie niektórych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Talmanco. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku przyjmowania:

- bozentanu (innego leku stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)
- azotanów (przyjmowanych w przypadku bólu w klatce piersiowej)
- leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi i chorób gruczołu krokowego
- riocyguatu
- ryfampicyny (stosowanej w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- ketokonazolu w tabletkach (stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- rytonawiru (stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- tabletek stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji (inhibitory PDE5).

Stosowanie leku Talmanco z alkoholem

Picie alkoholu może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli pacjent przyjął lek Talmanco lub planuje jego przyjęcie, nie powinien spożywać dużych ilości alkoholu (więcej niż 5 jednostek alkoholu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia zawrotów głowy przy wstawaniu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy przyjmować tego leku w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zostało uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

Nie należy karmić dziecka piersią w czasie stosowania tych tabletek, ponieważ nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w czasie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kiedy podawano lek psom, nastąpiło u nich zmniejszenie wytwarzania plemników w jądrach. Zmniejszenie stężenia plemników obserwowano u niektórych mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, by prowadziło to do bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Należy poznać swoją reakcję na ten lek, przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsługiwaniu maszyn.

Lek Talmanco zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Talmanco

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Talmanco dostępny jest w tabletkach 20 mg. Tabletkę/tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletkę/tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dorosłych

Zazwyczaj stosowana dawka to dwie tabletki 20 mg przyjmowane raz na dobę. Należy przyjmować obie tabletki w tym samym czasie, jedna po drugiej. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby lub nerek, lekarz może zalecić przyjmowanie tylko jednej tabletki 20 mg na dobę.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) o masie ciała co najmniej 40 kg

Zalecana dawka to dwie tabletki po 20 mg przyjmowane raz na dobę. Obydwie tabletki należy przyjąć w tym samym czasie, jedną po drugiej. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek lekarz może zalecić przyjmowanie tylko jednej tabletki 20 mg na dobę.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) o masie ciała mniejszej niż 40 kg

Zalecana dawka to jedna tabletką 20 mg przyjmowana raz na dobę. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek lekarz może zalecić przyjmowanie dawki 10 mg raz na dobę.

Inne postacie tego leku mogą być bardziej odpowiednie dla dzieci; należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Talmanco

W przypadku przyjęcia przez pacjenta lub inną osobę większej ilości tabletek niż zalecana, należy natychmiast poinformować lekarza lub udać się do szpitala, zabierając ze sobą lek lub opakowanie. Mogą wystąpić działania niepożądane opisane w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku Talmanco

Pacjent powinien przyjąć dawkę tak szybko, jak sobie o tym przypomni, o ile nie minęło 8 godzin od pory, kiedy dawka powinna być przyjęta. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Talmanco

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli wystąpi jakiekolwiek działanie niepożądane podane poniżej, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zwrócić się do lekarza:

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne.
- ból w klatce piersiowej – nie wolno stosować azotanów, ale natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- priapizm, przedłużona i być może bolesna erekcja po przyjęciu tego leku. Jeśli wystąpiła taka erekcja i trwa nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, to należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- nagła utrata widzenia.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia.

Inne zgłaszane działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy.
- zaczerwienienie twarzy, przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok (zatkany nos).
- nudności, niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne).
- ból mięśni, ból pleców i ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyn).

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- niewyraźne widzenie.
- niskie ciśnienie krwi.
- krwawienia z nosa.
- wymioty.
- nasilone lub nieprawidłowe krwawienie z macicy.
- obrzęk twarzy.
- zarzucanie treści żołądkowej do przełyku.
- migrenowy ból głowy.
- nieregularne bicie serca.
- omdlenie.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- drgawki.
- przemijająca utrata pamięci.
- pokrzywka.
- zwiększona potliwość.
- krwawienie z prącia.

- obecność krwi w nasieniu i (lub) w moczu.
- wysokie ciśnienie krwi.
- szybkie bicie serca.
- nagły zgon sercowy.
- dzwonienie w uszach.

Inhibitory PDE5 są również stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn. **Rzadko** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów) zgłaszano niektóre działania niepożądane:

- częściowe, przemijające lub trwałe osłabienie widzenia lub utrata widzenia w jednym lub obydwu oczach i ciężkie reakcje alergiczne, które powodują obrzęk twarzy lub gardła. Zgłaszano także nagłe pogorszenie lub utratę słuchu.

Niektóre działania niepożądane zgłaszano u mężczyzn przyjmujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Tych działań nie obserwowano w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i dlatego częstość ich występowania jest **nieznana** (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- obrzęk powiek, ból oczu, zaczerwienienie oczu, zawał serca i udar mózgu.

U mężczyzn przyjmujących tadalafil rzadko zgłaszano dodatkowe działania niepożądane, których nie obserwowano podczas badań klinicznych. Należą do ich:

- zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia (częstość nieznana).

U większości mężczyzn, u których zgłaszano objawy: szybkie bicie serca, nieregularne bicie serca, zawał serca, udar mózgu i nagły zgon sercowy, występowały zaburzenia serca przed rozpoczęciem stosowania tadalafilu. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy przypadki te były bezpośrednio związane ze stosowaniem tadalafilu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Talmanco

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Talmanco

- Substancją czynną leku jest tadalafil. Każda tabletką zawiera 20 mg tadalafilu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: powidon, sodu laurylosiarczan, poloksamer 188, laktoza bezwodna (patrz punkt 2 „Lek Talmanco zawiera laktozę i sól”), celuloza mikrokrystaliczna (PH 101), kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna i magnezu stearynian.
Otoczka: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Talmanco zawiera laktozę i sól”), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171) i triacetyna.

Jak wygląda lek Talmanco i co zawiera opakowanie

Lek ma postać białych, okrągłych, dwuwypukłych tabletek powlekanych, o ściętych brzegach oznaczonych „M” na jednej stronie tabletki i „TA20” na drugiej stronie.

Ten lek jest dostępny w blisterach zawierających po 28 lub 56 tabletek powlekanych i w perforowanych blisterach, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 28 x 1 lub 56 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Węgry

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>