

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talmanco 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 237,9 mg (234,5 mg sub formă anhidră și 3,4 mg sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat alb, , rotund, biconvex, cu margine teșită (cu diametrul de aproximativ 10,7 mm), marcat cu „M” pe o față a comprimatului și cu „TA20” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort (vezi pct. 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru HAP idiopatică (HAPI) și HAP asociată colagenozelor vasculare.

Copii și adolescenți

Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 40 mg (două comprimate filmate x 20 mg), administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 17 ani)

Dozele recomandate o dată pe zi, în funcție de grupele de vârstă și greutate la copii și adolescenți, sunt prezentate mai jos.

Vârsta și/sau greutatea la copii și adolescenți	Doza zilnică recomandată și schema de dozare
Vârsta ≥ 2 ani Greutatea corporală ≥ 40 kg Greutatea corporală < 40 kg	40 mg (două comprimate a 20 mg) o dată pe zi 20 mg (un comprimat de 20 mg sau 10 ml de suspensie orală (SO), 2 mg/ml tadalafil*) o dată pe zi

* Suspensia orală este disponibilă pentru administrare la copii și adolescenți care necesită 20 mg și nu sunt capabili să înghită comprimate.

Pentru pacienții cu vârsta < 2 ani nu sunt disponibile date privind farmacocinetica sau eficacitatea din studiile clinice. Dozele adecvate de tadalafil la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, tadalafilul nu este recomandat la acest grup de vârstă.

Doză întârziată, doză omisă sau vărsături

Dacă există o întârziere în administrarea tadalafilului, dar poate fi totuși administrat în aceeași zi, doza trebuie administrată fără modificarea schemelor de dozare ulterioare. Pacienții nu trebuie să administreze o doză suplimentară dacă o doză este omisă.

Pacienții nu trebuie să administreze o doză suplimentară dacă apar vărsături.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 20 mg pe zi. În funcție de tolerabilitatea și eficacitatea individuală, doza poate fi crescută la 40 mg, administrată o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea tadalafilului la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea < 40 kg și cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 10 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi, în funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală. La pacienții cu insuficiență renală severă nu se recomandă utilizarea tadalafilului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

Din cauza experienței clinice limitate, în cazul pacienților cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Clasa Child-Pugh A și B) poate fi avută în vedere o doză inițială de 20 mg administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea < 40 kg și cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, poate fi luată în considerare o doză inițială de 10 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții de toate vârstele, dacă tadalafil este prescris, trebuie efectuată o evaluare individuală atentă a beneficiului/riscului de către medicul curant. Administrarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, prin urmare, administrarea de tadalafil nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (vârsta < 2 ani)

Posologia și eficacitatea tadalafilului nu au fost stabilită la copii cu vârsta < 2 ani. Datele existente momentan sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Talmanco se administrează oral.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi cu apă, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infarct miocardic acut apărut în ultimele 90 de zile.

Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mm Hg).

- În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafilul crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafilului asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea de tadalafil este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic. (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5 (PDE5), inclusiv tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată, deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Pacienți care prezintă pierdere a vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni cardiovasculare

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice pentru HAP:

- Pacienți cu boală a valvei aortice și mitrale, semnificativă clinic
- Pacienți cu constricție pericardică
- Pacienți cu cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- Pacienți cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă
- Pacienți cu aritmii care pun viața în pericol
- Pacienți cu boală arterială coronariană simptomatică
- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată.

Deoarece nu există date clinice referitoare la siguranța administrării, utilizarea tadalafilului la aceste grupe de pacienți nu este recomandată.

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Din cauza faptului că nu există date clinice referitoare la administrarea de tadalafil la pacienți cu boală veno-ocluzivă pulmonară, utilizarea sa la aceste grupe de pacienți nu este recomandată. Dacă la administrarea de tadalafil apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei BVOP asociate.

Tadalafilul are efecte vasodilatatoare sistemice care pot determina scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni concomitente, cum

ar fi obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng, depleția lichidiană, hipotensiunea arterială de origine vegetativă sau hipotensiunea arterială de repaus, pot fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Prin urmare, administrarea concomitentă a tadalafilului cu doxazosin nu este recomandată.

Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere, inclusiv corioretinopatie seroasă centrală (CRSC), și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea de tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Cele mai multe cazuri de CRSC s-au remis spontan după oprirea administrării tadalafilului. În ceea ce privește NOAIN, analiza datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunere la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, ca urmare, în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, tulburări de acuitate vizuală și/sau distorsiuni vizuale, pacientului trebuie să i se recomande să întrerupă imediat administrarea tadalafil și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3). Pacienții cu boli degenerative retiniene cunoscute, inclusiv cei cu retinită pigmentară, nu au fost incluși în studiile clinice și, ca urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Reducerea sau pierderea subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială și istoric medical anterior de pierdere ale auzului) pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul reducerii sau a pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Din cauza expunerii crescute la tadalafil (ASC), al experienței clinice limitate, cât și al incapacității de a influența clearance-ul prin dializă, nu se recomandă administrarea de tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, ca urmare, utilizarea tadalafilului nu este recomandată.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Priapismul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai PDE5. Pacienții care au erecții cu durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței.

Tadalafilul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Utilizarea cu inductor sau inhibitori de CYP3A4

Administrarea de tadalafil nu este recomandată pacienților care utilizează cronic inductorii potenței ai CYP3A4, de exemplu rifampicină (vezi pct. 4.5).

Administrarea de tadalafil nu este recomandată pacienților care utilizează inhibitorii potenței ai CYP3A4, de exemplu ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.5).

Tratamente pentru disfuncția erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafilului cu alți inhibitori PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă nu a fost studiată. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze tadalafil împreună cu aceste medicamente.

Prostaciclina și analogii săi

Siguranța și eficacitatea administrării de tadalafil concomitent cu prostaciclina sau analogi ai prostaciclinei nu au fost evaluate în studii clinice controlate. De aceea, se recomandă prudență în utilizarea acestei administrări concomitente.

Bosentan

Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Excipienți cu efect cunoscut

Comprimatele de Talmanco conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tadalafilului

Inhibitorii citocromului P450

Antifungice azolice (de exemplu ketoconazol)

Ketoconazolul (200 mg zilnic) a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (10 mg) și C_{max} cu 15%, față de valorile ASC și C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie. Ketoconazolul (400 mg zilnic) a crescut de 4 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și C_{max} cu 22%.

Inhibitori ai proteazei (de exemplu ritonavir)

Ritonavirul (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg), fără modificarea C_{max} . Ritonavir (500 mg sau 600 mg de două ori pe zi) a crescut cu 32% expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și a scăzut C_{max} cu 30%.

Inductorii citocromului P450

Antagoniștii receptorilor de endotelină-1 (de exemplu bosentan)

Bosentanul (125 mg de două ori pe zi), un substrat al CYP2C9 și CYP3A4 și un inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil al CYP2C19, a scăzut expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42% și C_{max} cu 27% după administrarea de doze repetate. Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tadalafilul nu a modificat expunerea (ASC și C_{max}) la bosentan sau metabolii săi.

Siguranța și eficacitatea tadalafilului în cazul administrării concomitente cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină-1 nu au fost studiate.

Medicamente antimicobacteriene (de exemplu rifampicină)

Un inductor al CYP3A4, rifampicina (600 mg pe zi), a scăzut ASC a tadalafilului cu 88% și C_{max} cu 46% față de valorile ASC și ale C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie (10 mg).

Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, tadalafilul (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. Această interacțiune a persistat pentru mai mult de 24 ore și nu a mai putut fi detectată la 48 ore de la ultima doză de tadalafil. De aceea, administrarea de tadalafil la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește în mod semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate cu alfuzosin sau cu tamsulosin.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafilului (10 mg și 20 mg) de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, utilizate fie ca monoterapie, fie ca parte a unei terapii concomitente. La pacienții care utilizau mai multe medicamente antihipertensive și aveau un control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, comparativ cu pacienții a căror tensiune arterială era bine controlată și la care scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la subiecții sănătoși. La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care, în general (cu excepția blocantelor alfa-adrenergice - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat concomitent cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu s-a evidențiat nici o interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică (3,5 bătăi pe minut [bpm]) creștere a frecvenței cardiace.

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu R-warfarină)

Tadalafilul (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.

Acid acetilsalicilic

Tadalafilul (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină)

Tadalafilul (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei.

Contraceptive orale

La starea de echilibru, tadalafilul (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea (ASC) la etinilestradiol cu 26% și C_{max} cu 70%, față de administrarea contraceptivului oral concomitent cu placebo. Nu a existat un efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul asupra etinilestradiolului este determinat de inhibarea acțiunii de sulfatare de către tadalafil la nivel intestinal. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Terbutalină

O creștere a ASC și a C_{max} , similară celei observate în cazul etinilestradiolului, poate fi așteptată și în cazul administrării orale concomitente a terbutalinei, probabil din cauza inhibării acțiunii de sulfatare de către tadalafil la nivel intestinal. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Alcool etilic

Concentrațiile alcoolului etilic nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului după administrarea concomitentă de alcool etilic. Tadalafilul (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodcă] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, estimările clearance-ului aparent (CL/F) și efectul bosentanului asupra CL/F la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la pacienții adulți cu HAP. Nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru utilizarea tadalafilului cu bosentan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea tadalafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau al dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat ca utilizarea tadalafilului în timpul sarcinii să fie evitată.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice de la animale au evidențiat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra copilului alăptat nu poate fi exclus. Tadalafilul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care puteau să indice afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată scăderea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tadalafilul are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețeala manifestată în grupurile tratate cu tadalafil și în cele la care s-a administrat placebo din studiile clinice a fost similară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să știe cum reacționează la tadalafil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, care au apărut la $\geq 10\%$ din pacienții tratați cu tadalafil 40 mg, au fost cefaleea, greața, dursalgie, dispepsia, eritemul facial tranzitoriu, mialgia, rinofaringita și dureri ale extremităților. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și, în general, ușoare sau moderate. Datele cu privire la reacțiile adverse la pacienții cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

În studiul pivot, placebo controlat, cu privire la utilizarea tadalafilului pentru tratamentul HAP, un număr de 323 de pacienți au fost tratați cu tadalafil în doze variind de la 2,5 mg până la 40 mg o dată pe zi, iar la 82 pacienți s-a administrat placebo. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența totală a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost scăzută (tadalafil 11%, placebo 16%). Trei sute cincizeci și șapte (357) de pacienți care au terminat studiul pivot au intrat într-o extensie a studiului, de urmărire pe termen lung. Dozele studiate au fost 20 mg și 40 mg, administrate o dată pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pe parcursul studiului clinic, placebo controlat, efectuat la pacienți cu HAP tratați cu tadalafil. De asemenea, în tabel sunt incluse unele reacții/evenimente adverse care au fost raportate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, la pacienții tratați cu tadalafil pentru disfuncție erectilă. Acestor evenimente le-a fost atribuită o frecvență fie „necunoscută”, deoarece frecvența în rândul pacienților cu HAP nu poate fi estimată din datele disponibile, fie o frecvență care a rezultat din informațiile studiului clinic pivot, placebo controlat, cu tadalafil.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele existente).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
	Reacții de hipersensibilizare ⁵			Angioedem
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee ⁶	Sincopă, Migrenă ⁵	Crize convulsive ⁵ , Amnezie tranzitorie ⁵		Accident vascular cerebral ² (incluzând evenimente hemoragice),
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere încețoșată			Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN), Ocluzie vasculară retiniană, Defect de câmp vizual, Coriorretinopatie seroasă centrală
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
		Tinitus		Surditate bruscă

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută ¹
<i>Tulburări cardiace</i>				
	Palpitații ^{2,5}	Moarte subită de etiologie cardiacă ^{2,5} , Tahicardie ^{2,5}		Angină pectorală instabilă, Aritmie ventriculară, Infarct miocardic ²
<i>Tulburări vasculare</i>				
Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
Nazofaringită (incluzând congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Epistaxis			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață, Dispepsie (inclusiv durere abdominală/disconfort ³)	Vărsături, Reflux gastro-esofagian			
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Erupții cutanate tranzitorii	Urticarie ⁵ , Hiperhidroză (transpirații) ⁵		Sindrom Stevens-Johnson, Dermatită exfoliativă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
Mialgii, Dorsalgii, Dureri ale extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)				
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
		Hematurie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
	Sângerări uterine crescute ⁴	Priapism ⁵ , Hemoragie la nivelul penisului, Hematospermie		Erecții prelungite
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
	Edem facial, Dureri precordiale ²			

¹ Evenimente ce nu au fost raportate în studiile pre-autorizare și nu pot fi estimate din datele disponibile. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafilului pentru tratamentul disfuncției erectile.

² Majoritatea pacienților la care s-a raportat apariția acestor evenimente au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți.

³ Termenii MedRA incluși sunt disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri în abdomenul inferior, dureri în abdomenul superior și disconfort gastric.

⁴ Termen clinic non-MedRA incluzând raportări de sângerări menstruale anormale/excesive ca de exemplu menoragie, metroragie, menometroragie sau hemoragie vaginală.

⁵ Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafilului pentru tratamentul disfuncției erectile și, suplimentar, estimarea frecvenței se bazează pe numai 1 sau 2 pacienți care au avut această reacție adversă în studiul clinic pivot, placebo controlat, cu tadalafil.

⁶ Cefaleea a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent. Cefaleea se poate instala la inițierea tratamentului și scade în intensitate chiar dacă tratamentul continuă.

Copii și adolescenți

Unui total de 51 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2,5 și 17 ani cu HAP li s-a administrat tadalafil în studiile clinice (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Unui total de 391 de copii și adolescenți cu HAP, de la nou-născuți până la < 18 ani, li s-a administrat tadalafil într-un studiu observațional efectuat după punerea pe piață (H6D-JETD01). După administrarea tadalafilului, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți. Datorită diferențelor în designul studiului, dimensiunea eșantionului, sexul, intervalul de vârstă și dozele, constatările privind siguranța din aceste studii sunt detaliate mai jos.

Studiu clinic controlat cu placebo la copii și adolescenți (H6D-MC-LVHV)

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 35 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6,2 și 17,9 ani (vârsta medie de 14,2 ani) cu HAP, unui total de 17 pacienți i s-a administrat tadalafil 20 mg o dată pe zi (cohorta cu greutate medie, ≥ 25 kg până la < 40 kg) sau 40 mg (cohorta cu greutate mare, ≥ 40 kg), iar la 18 pacienți li s-a administrat placebo, timp de 24 de săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse, care au apărut la ≥ 2 pacienți cărora li s-a administrat tadalafil, au fost cefaleea (29,4 %), infecția tractului respirator superior și gripa (17,6 % fiecare) și artralgie și epistaxis (11,8 % fiecare). Nu au fost raportate decese sau EAG. Dintre cei 35 de copii și adolescenți tratați pe termen scurt, studiu controlat cu placebo, 32 au intrat în studiul extins deschis pe termen lung, timp de 24 de luni și 26 de pacienți au finalizat urmărirea. Nu au fost observate noi semnale de siguranță.

Studiu farmacocinetic necontrolat la copii și adolescenți (H6D-MC-LVIG)

Într-un studiu pediatric cu doze crescătoare multiple, 19 pacienți cu o vârstă medie de 10,9 ani [interval 2,5-17 ani] cărora li s-a administrat tadalafil o dată pe zi, pentru o durată de tratament deschis de 10 săptămâni (Perioada 1) și până la încă 24 de luni în perioada de extensie (Perioada 2). EAG au fost raportate la 8 pacienți (42,1 %). Acestea au fost hipertensiune pulmonară (21,0 %), infecție virală (10,5 %) și insuficiență cardiacă, gastrită, pirexie, diabet zaharat de tip 1, convulsii febrile, presincoapă, convulsii și chist ovarian (5,3 % fiecare). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza RA. TEAE au fost raportate la 18 pacienți (94,7 %), iar cele mai frecvente TEAE (care apar la ≥ 5 pacienți) au fost cefalee, febră, infecții virale ale tractului respirator superior și vărsături. Au fost raportate două decese.

Studiu post-comercializare la copii și adolescenți (H6D-JE-TD01)

Datele de siguranță au fost colectate în timpul unui studiu observațional efectuat după punerea pe piață în Japonia, care a inclus 391 de copii și adolescenți cu HAP (perioada de observație maximă de 2 ani). Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de $5,7 \pm 5,3$ ani, incluzând 79 de pacienți cu vârsta < 1 an, 41 cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, 122 cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, 110 cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani și 39 cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani. RA au fost raportate la 123 de pacienți (31,5 %). Incidența RA (≥ 5 pacienți) a fost hipertensiunea pulmonară (3,6 %); cefalee (2,8%); insuficiență cardiacă și scăderea numărului de trombocite (2,0 % fiecare); epistaxis și infecție a căilor respiratorii superioare (1,8 % fiecare); bronșită, diaree și funcție hepatică anormală (1,5 % fiecare); și gastroenterită, gastroenteropatie cu pierdere de proteine și creșterea aspartat aminotransferazei (1,3 % fiecare). Incidența EIG a fost de 12,0 % (≥ 3 pacienți), inclusiv hipertensiune pulmonară (3,6 %), insuficiență cardiacă (1,5 %) și pneumonie (0,8 %). Au fost raportate șaisprezece decese (4,1%); niciunul nu a avut legătură cu tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți cu disfuncție erectilă s-au administrat doze zilnice repetate de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici.

În caz de supradozaj, trebuie adoptate, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, cod ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafilul este un inhibitor potent și selectiv al PDE5, enzima responsabilă de degradarea guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric din endoteliul vascular și scăderea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă de la nivelul sistemului vascular pulmonar. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc, ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare de la nivel pulmonar și dilatarea patului vascular pulmonar.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafilul este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpurilor cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și cerebel. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafilul este de > 10 000 ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vasele de sânge, ficat și alte organe. Tadalafilul este de > 10 000 ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge. Selectivitatea pentru PDE5, în comparație cu PDE3 este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafilul este de aproximativ 700 de ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafilul este, de asemenea, de > 10 000 de ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo controlat, a fost efectuat la 405 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară. Terapia de fond permisă a inclus bosentan (doză stabilă de întreținere de până la 125 mg de două ori pe zi) și tratament anticoagulant cronic, digoxină, diuretice și oxigen. Mai mult de jumătate (53,5%) dintre pacienții studiului au fost tratați concomitent cu bosentan.

Pacienții au fost randomizați într-unul din cele cinci grupuri de tratament (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg sau placebo). Pacienții aveau vârsta de cel puțin 12 ani și erau diagnosticați cu HAP idiopatică, HAP asociată unei collagenoze, HAP indusă de utilizarea de anorexigene, HAP asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), HAP asociată unui defect septal atrial, sau asociată unei intervenții chirurgicale reparatorii a unui șunt congenital sistemico-pulmonar cu durată de cel puțin 1 an (de exemplu defect septal ventricular, duct arterial existent). Vârsta medie a tuturor pacienților a fost de 54 ani (interval 14 până la 90 ani), majoritatea pacienților fiind de origine caucaziană (80,5%) și de sex feminin (78,3%). Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) au fost predominant idiopatice (61,0%), sau asociate collagenozelor vasculare (23,5%). Majoritatea pacienților a avut, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), clasa funcțională OMS III (65,2%) sau OMS II (32,1%). Distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute (6-minute-walk-distance, 6MWD) la momentul inițial a fost de 343,6 metri.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute (6MWD) de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. Doar tadalafil 40 mg a atins nivelul de semnificație definit în protocol ca o creștere corectată față de placebo a 6MWD cu 26 metri ($p = 0,0004$; Î 95%: 9,5, 44,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 33 metri, Î 95%: 15,2, 50,3). Îmbunătățirea distanței parcurse prin mers s-a înregistrat după 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățiri semnificative ($p < 0,01$) ale 6MWD au fost demonstrate în săptămâna 12, când li s-a cerut pacienților să administreze cu întârziere medicamentul de studiu, pentru a se putea determina concentrația plasmatică minimă a substanței active. Rezultatele au fost în general consistente în subgrupele corespunzătoare vârstei, sexului, etiologiei HAP și a clasei funcționale OMS la momentul inițial și al 6MWD. Creșterea corectată față de placebo a 6MWD a fost de 17 metri ($p = 0,09$; Î 95%: -7,1, 43,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 23 metri, Î 95%: -2,4, 47,8) în cazul pacienților tratați cu tadalafil 40 mg administrat concomitent cu bosentan ($n = 39$) și de 39 metri ($p < 0,01$; Î 95%: 13,0, 66,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 44 metri, Î 95%: 19,7, 69,0) în cazul pacienților care au utilizat doar tadalafil 40 mg ($n = 37$).

Procentul de pacienți care au prezentat îmbunătățiri ale clasei funcționale OMS în săptămâna 16 a fost similar în grupurile de tratament cu tadalafil 40 mg și cu administrare de placebo (23% față de 21%). Incidența agravării statusului clinic în săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu tadalafil 40 mg (5%, 4 din 79 pacienți) a fost mai mică decât în rândul pacienților la care s-a administrat placebo (16%, 13 din 82 pacienți). Modificările scorului de dispnee Borg au fost mici și lipsite de semnificație atât în grupul cu administrare de placebo cât și în grupul de tratament cu tadalafil 40 mg.

Suplimentar, îmbunătățiri față de placebo au fost observate în grupul de tratament cu tadalafil 40 mg pentru domeniile funcție fizică, rol fizic, durere somatică, sănătate generală, vitalitate și funcție socială ale scalei SF-36. Nu au fost observate îmbunătățiri ale domeniilor rol emoțional și sănătate mentală ale scalei SF-36. În grupul de tratament cu tadalafil 40 mg s-au observat îmbunătățiri față de placebo ale scorurilor de calitate a vieții EuroQoL (EQ-5D), US index și UK index, constând în mobilitate, autoîngrijire, activități uzuale, componentele durere/disconfort, anxietate/depresie, precum și ale scalei vizuale analoge (visual analogue scale, VAS).

Hemodinamica cardiopulmonară a fost evaluată la 93 pacienți. Administrarea de tadalafil 40 mg a crescut debitul cardiac (0,6 l/min) și a scăzut tensiunea arterială pulmonară (-4,3 mm Hg) și rezistența vasculară pulmonară (-209 dyn.s/cm⁵) față de momentul inițial ($p < 0,05$). Totuși, analizele post hoc au demonstrat că modificările parametrilor hemodinamici cardiopulmonari față de momentul inițial pentru grupul de tratament cu tadalafil 40 mg nu au fost semnificativ diferite față de placebo.

Tratamentul pe termen lung

357 de pacienți din studiul placebo controlat au intrat în faza studiului de urmărire pe termen lung. Dintre aceștia, 311 pacienți au urmat tratament cu tadalafil cel puțin 6 luni, iar 293 timp de 1 an (expunere mediană 365 zile; interval 2 până la 415 zile). În cazul pacienților pentru care există informații, rata de supraviețuire la 1 an este 96,4%. Suplimentar, distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute și starea clasei funcționale OMS au rămas stabile în rândul pacienților tratați cu tadalafil timp de 1 an.

Tadalafil 20 mg administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative, comparativ cu placebo, în ceea ce privește valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mm Hg, respectiv, de 0,8 mm Hg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mm Hg, respectiv, de 4,6 mm Hg) și nicio modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nicio diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6, în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare ($< 0,1\%$).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două din aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și a concentrației spermatozoizilor induse de tadalafil, care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri, ca de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială pulmonară la copii și adolescenți

Un total de 35 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani au fost tratați într-un studiu suplimentar de 2 perioade (în plus față de antagonistul actual al receptorului de endotelină al pacientului) (H6D-MC-LVHV) pentru a evalua eficacitatea, siguranța și farmacocinetica tadalafilului. În perioada dublu-orb de 6 luni (Perioada 1), la 17 pacienți li s-a administrat tadalafil și la 18 pacienți li s-a administrat placebo.

Doza de tadalafil a fost administrată în funcție de greutatea pacientului la vizita de screening. Majoritatea pacienților (25 [71,4 %]) au avut ≥ 40 kg și li s-a administrat 40 mg, restul (10 [28,6 %]) cântărind ≥ 25 kg până la < 40 kg și li s-a administrat 20 mg. Au fost 16 pacienți de sex masculin și 19 pacienți de sex feminin în acest studiu; vârsta medie pentru populația totală a fost de 14,2 ani (a variat între 6,2 și 17,9 ani). Niciun pacient cu vârsta < 6 ani nu a fost înrolat în studiu. Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare au fost predominant IPAH (74,3 %) și HAP asociate cu hipertensiune pulmonară persistentă sau recurentă după tratamentul unui șunt congenital sistemic la pulmonar (25,7 %). Majoritatea pacienților erau în clasa funcțională II a OMS (80 %).

Obiectivul principal al perioadei 1 a fost evaluarea eficacității tadalafilului comparativ cu placebo în îmbunătățirea 6MWD de la momentul inițial până în săptămâna 24, așa cum a fost evaluat la pacienții cu vârsta ≥ 6 până la < 18 ani care au fost capabili în ceea ce privește capacitatea efectuării unui test de 6MW. Pentru analiza primară (MMRM), modificarea mediei LS (Eroare standard: SE) de la momentul inițial la 24 de săptămâni în 6MWD a fost de 60 (SE: 20,4) metri pentru tadalafil și 37 (SE: 20,8) metri pentru placebo.

În plus, la copii și adolescenți cu HAP cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani, a fost utilizat un model expunere-răspuns (ER) pentru a prezice distanța de mers pe jos de 6 minute (6MWD) pe baza expunerii la copii după doze zilnice de 20 sau 40 mg estimate folosind o populație model PK și un model ER stabilit pentru adulți (H6D-MC-LVGY). Modelul a demonstrat similitudinea răspunsului între 6MWD estimat de model și cel observat efectiv la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani din Studiul H6D-MC-LVHV.

Nu au existat cazuri confirmate de agravare clinică în niciunul dintre grupurile de tratament în timpul perioadei 1. Proporția de pacienți cu îmbunătățire a clasei funcționale OMS de la momentul inițial până la săptămâna 24 a fost de 40 % în grupul tratat cu tadalafil, comparativ cu 20 % în grupul placebo. În plus, a fost observată de asemenea o tendință pozitivă de eficacitate potențială în grupul tadalafil față de placebo în măsurători precum NT-Pro-BNP (diferență de tratament: -127,4, IC 95 %, -247,05 până la -7,80), parametrii ecocardiografici (TAPSE: diferență de tratament 0,43), 95 % IC, 0,14 până la 0,71; ventricul stâng EI-sistolic: diferență de tratament -0,40, 95 % IC, -0,87 până la 0,07; ventricul stâng EI-diastolic: diferență de tratament -0,17, 95 % IC, -0,43 până la 0,09; 2 pacienți cu revărsat pericardic raportat din grupul placebo și niciunul din grupul tadalafil și CGI-I (îmbunătățit în tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Date din studiul de extensie pe termen lung

Un total de 32 de pacienți din studiul controlat cu placebo (H6D-MC-LVHV) au intrat în perioada deschisă de prelungire de 2 ani (perioada 2) în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat tadalafil în doza adecvată în funcție de cohorta de greutate. Obiectivul principal al perioadei 2 a fost evaluarea siguranței pe termen lung a tadalafilului.

În total, 26 de pacienți au finalizat urmărirea, timp în care nu au fost observate noi semnale de siguranță. Întrutățirea clinică a fost experimentată la 5 pacienți; 1 a avut un nou debut de sincopă, 2 au avut o creștere a dozei de antagonist al receptorilor de endotelină, 1 a avut adăugare de noua terapie concomitentă specifică HAP și 1 a fost spitalizat pentru progresia HAP. Clasa funcțională OMS a fost menținută sau îmbunătățită la majoritatea pacienților la sfârșitul perioadei 2.

Efecte farmacodinamice la copii cu vârsta < 6 ani

Datorită disponibilității limitate a măsurilor farmacodinamice și a lipsei unui obiectiv clinic adecvat și aprobat la copii sub vârsta de 6 ani, eficacitatea este extrapolată la această populație pe baza potrivirii expunerii la intervalul de doză eficientă pentru adulți.

Posologia și eficacitatea tadalafil nu au fost stabilite pentru copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Distrofie musculară Duchenne

A fost desfășurat un singur studiu clinic care a inclus copii și adolescenți cu distrofie musculară Duchenne (DMD) în care nu a fost demonstrată eficacitatea. Studiul cu tadalafil a fost randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament și a inclus 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD cărora li s-a administrat concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a li se administra zilnic tadalafil 0,3mg/kg, tadalafil 0,6mg/kg și placebo. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate pentru ameliorarea afectării abilității locomotorii măsurate prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (6MWD): diferența medie a valorilor celor mai mici pătrate pentru 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 m în grupul cu administrare de placebo, comparativ cu -64,7 m în grupul tratat cu tadalafil 0,3 mg/kgc ($p = 0,307$) și -59,1 m în grupul tratat cu tadalafil 0,6 mg/kgc ($p = 0,538$). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității nici în urma vreunei analize secundare realizate în acest studiu. Rezultatele globale privind siguranța obținute în urma acestui studiu sunt în general în acord cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu DMD tratată cu corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile farmacocinetice au arătat că tadalafil comprimate și suspensie orală sunt bioechivalente pe baza $ASC(0-\infty)$ în stare de repaus alimentar. T_{max} al suspensiei orale este cu aproximativ 1 oră mai târziu decât comprimatele, totuși diferența nu a fost considerată relevantă clinic. Deși comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente, suspensia orală trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă.

Absorbție

Tadalafilul se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se obține la un timp mediu de 4 ore după administrare. Studiile farmacocinetice au arătat că comprimatele tadalafil și suspensia orală sunt bioechivalente pe baza $ASC(0-\infty)$. Biodisponibilitatea absolută a tadalafilului după administrarea orală nu a fost determinată.

Viteza și gradul de absorbție ale comprimatelor filmate de tadalafil nu sunt influențate de alimente, astfel că tadalafil comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente. Efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție cu tadalafil suspensie orală nu a fost investigat; prin urmare, suspensia de tadalafil trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Momentul administrării (dimineața sau seara după administrarea unei doze unice de 10 mg) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției. Pentru copii, tadalafilul a fost administrat în studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, fără a ține cont de ingestia de alimente, fără a ridica probleme de siguranță.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 77 l la starea de echilibru, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile terapeutice, 94% din tadalafilul din plasmă este legat de proteine.

Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși apare mai puțin de 0,0005% din doza administrată.

Metabolizare

Tadalafilul este metabolizat predominant de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP). Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronoconjugat. Acest metabolit este de cel puțin 13 000 de ori mai puțin selectiv decât tadalafilul pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrațiile de metabolit constatate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 3,4 l/oră la starea de echilibru și timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 16 ore la subiecții sănătoși. Tadalafilul se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61% din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36% din doză).

Liniaritate/Non-liniaritate

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) la tadalafil crește proporțional cu doza la subiecții sănătoși. În intervalul de doze 20 mg până la 40 mg, se observă o creștere a expunerii mai puțin proporțională. Pe parcursul administrării de tadalafil 20 mg și 40 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile, iar expunerea este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât cea după o doză unică.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care nu erau tratați concomitent cu bosentan, expunerea medie la starea de echilibru după o doză de tadalafil 40 mg a fost cu 26% mai mare față de cea obținută la voluntari sănătoși. Nu au existat diferențe semnificative clinic ale C_{max} față de voluntarii sănătoși. Rezultatele sugerează existența unui clearance mai scăzut al tadalafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară față de voluntarii sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste) au un clearance mai scăzut al tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) după o doză de 10 mg cu 25% mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși cu vârsta de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, dializați. La pacienții hemodializați, C_{max} a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Pe baza expunerii (ASC) crescute la tadalafil, experienței clinice limitate și incapacității de influențare al clearance-ului prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși atunci când se administrează o doză de 10 mg. Dacă se prescrie tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial. Nu există informații disponibile referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, ca urmare, nu se recomandă administrarea de tadalafil la această grupă de pacienți.

Pacienții cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) după administrarea unei doze de 10 mg la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19% mai mică decât valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au inclus subiecți și pacienți din grupuri etnice diferite și nu s-au identificat diferențe față de expunerea tipică la tadalafil. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Sex

La voluntarii sănătoși, femei și bărbați, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale expunerii la tadalafil după doze unice sau repetate. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor colectate de la 36 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, greutatea corporală nu a avut un impact asupra clearance-ului tadalafilului; valorile ASC la toate grupele de greutate la copii sunt similare cu cele de la pacienții adulți la aceeași doză. Greutatea corporală s-a dovedit a fi un factor predictiv al expunerii de vârf la copii; datorită acestui efect de greutate, doza este de 20 mg zilnic pentru copii ≥ 2 ani și cântărind < 40 kg, iar $C_{\max}$ este de așteptat să fie similară cu cea a pacienților copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg care iau 40 mg pe zi. $T_{\max}$ al comprimatului a fost estimat la aproximativ 4 ore și a fost independent de greutatea corporală. Valorile timpului de înjumătățire plasmatică ale tadalafilului au fost estimate a varia între 13,6 și 24,2 ore pentru un interval de 10 până la 80 kg de greutate corporală și nu au prezentat diferențe relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetototoxicitate la șobolanii sau șoarecii la care s-a administrat tadalafil până la 1 000 mg/kg și zi. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolani, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele de șobolan gestante, ASC pentru substanța activă liberă, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu au existat afectări ale fertilității la șobolanii masculi sau femele. La câinii cărora li s-a administrat tadalafil timp de 6 până la 12 luni în doze de 25 mg/kg și zi (rezultând o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât cea obținută la oamenii cărora li s-a administrat o doză unică de 20 mg) și mai mari, a existat o regresie a epiteliului tubilor seminiferi, care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. Vezi, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Povidonă (K-25)
Laurilsulfat de sodiu
Poloxamer 188
Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină (PH 101)
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (2910/15 mPa·s) (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PVdC/Alu, cutia conținând 28 și 56 de comprimate filmate.

Blistere perforate din PVC-PE-PVdC/Alu cu doze unitare, în cutie cu 28 x 1 și 56 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 ianuarie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungaria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI

• Plan de Management al Riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Talmanco 20 mg comprimate filmate
tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Talmanco 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Talmanco 20 mg comprimate filmate
tadalafil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Talmanco 20 mg comprimate filmate tadalafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Talmanco și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Talmanco
3. Cum să luați Talmanco
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Talmanco
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Talmanco și pentru ce se utilizează

Talmanco conține substanța activă tadalafil.

Talmanco este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la adulți și la copii cu vârsta de 2 ani și peste.

Talmanco face parte din grupul de medicamente numite inhibitori de fosfodiesterază tip 5 care acționează ajutând vasele de sânge din jurul plămânilor să se relaxeze, îmbunătățind curgerea sângelui la nivelul plămânilor. Rezultatul este îmbunătățirea capacității de a face activități fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Talmanco

Nu luați Talmanco:

- dacă sunteți alergic la tadalafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați orice formă de nitrați, cum este nitritul de amil, folosiți în tratamentul durerilor în piept. S-a demonstrat că tadalafilul crește efectele acestor medicamente. Dacă luați orice formă de nitrați sau nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă ați avut vreodată pierdere a vederii - afecțiune descrisă uneori ca „accident vascular al ochiului” (neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică - NOAIN).
- dacă ați avut un infarct miocardic în ultimele 3 luni.
- dacă aveți tensiune arterială mică.
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu presiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu presiune mare a sângelui la nivelul plămânilor, secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este Talmanco, s-au dovedit că accentuează efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau dacă nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți:

- orice probleme cu inima, în afara hipertensiunii arteriale pulmonare
- probleme cu tensiunea arterială
- orice boală ereditară a ochilor
- o anormalitate a globulelor roșii ale sângelui (anemie cu celule în seceră)
- cancer al măduvei osoase (mielom multiplu)
- cancer al celulelor sângelui (leucemie)
- orice deformare a penisului sau erecții nedorite sau persistente având o durată mai mare de 4 ore
- o problemă gravă la ficat
- o problemă gravă la rinichi

Dacă aveți brusc o scădere sau pierdere a vederii sau vederea dumneavoastră este distorsionată, estompată în timp ce luați Talmanco, opriți administrarea Talmanco și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reducerea sau pierderea subită a auzului a fost observată la unii pacienți care luau tadalafil. Deși nu se știe dacă acest eveniment este legat direct de tadalafil, dacă observați reducerea sau pierderea subită a auzului, luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la copiii cu vârsta sub 2 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Talmanco împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

NU luați aceste comprimate dacă faceți deja tratament cu nitrați.

Unele medicamente pot fi afectate de Talmanco sau ele pot influența cât de bine va acționa Talmanco. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați deja:

- bosentan (alt tratament pentru hipertensiunea arterială pulmonară)
- nitrați (pentru dureri în piept)
- alfa blocante utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau a problemelor la prostată
- riociguat
- rifampicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- ketoconazol sub formă de comprimate (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ritonavir (pentru tratamentul HIV)
- comprimate pentru tratamentul disfuncției erectile (inhibitori PDE5).

Talmanco împreună cu alcool etilic

Consumul de alcool etilic poate determina scăderea temporară a tensiunii dumneavoastră arteriale.

Dacă ați luat sau aveți în plan să luați Talmanco, evitați consumul excesiv de alcool etilic (mai mult de 5 unități de alcool etilic), deoarece poate crește riscul de apariție al amețelilor, atunci când vă ridicați în picioare din poziția șezândă.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă, decât dacă este strict necesar și după ce discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați, deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul ajunge în lapte. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament pe parcursul sarcinii sau al alăptării.

În urma administrării la câini, s-a observat diminuarea formării spermei în testicule. Scăderea concentrației spermei a fost observată și la unii bărbați. Este puțin probabil ca aceste efecte să determine pierderea capacității de reproducere.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-au raportat amețeli. Verificați cu atenție cum reacționați la acest medicament, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje.

Talmanco conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Talmanco

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Talmanco este disponibil sub formă de comprimate de 20 mg. Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar de apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

Hipertensiunea arterială pulmonară la adulți

Doza uzuală este de două comprimate de 20 mg, administrată o dată pe zi. Trebuie să luați ambele comprimate în același timp, unul după celălalt. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați doar un comprimat de 20 mg pe zi.

Hipertensiune arterială pulmonară la copii (cu vârsta peste 2 ani) cu greutatea de cel puțin 40 kg. Doza recomandată este de două comprimate de 20 mg administrate o dată pe zi. Ambele comprimate trebuie luate în același timp, unul după altul. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați doar un comprimat de 20 mg pe zi.

Hipertensiune arterială pulmonară la copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu o greutate mai mică de 40 kg Doza recomandată este de un comprimat de 20 mg administrat o dată pe zi. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați 10 mg o dată pe zi.

Alte forme ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru copii; întrebați medicul sau farmacistul.

Dacă luați mai mult Talmanco decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau oricine altcineva ia mai multe comprimate decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau duceți-vă imediat la spital, luând medicamentul sau cutia acestuia cu dumneavoastră. Puteți să prezentați oricare dintre reacțiile adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați Talmanco

Luați doza de îndată ce v-ați amintit dacă aceasta se întâmplă în primele 8 ore de la momentul la care trebuia să vă luați doza. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Talmanco

Nu încetați să luați comprimatele, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți așa.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții adverse sunt de natură ușoară până la moderată.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați să mai luați medicamentul și solicitați imediat asistență medicală:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice inclusiv erupții trecătoare pe piele
- durere în piept – nu luați nitrați și mergeți imediat la medic

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- priapism, o erecție prelungită și posibil dureroasă după utilizarea acestui medicament. Dacă aveți o astfel de erecție care durează fără întrerupere timp de mai mult de 4 ore, trebuie să mergeți imediat la medic

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- pierdere bruscă a vederii.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuire bruscă a vederii

Alte reacții adverse au fost raportate:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap.
- înroșire a feței, congestie nazală și a sinusurilor (nas înfundat).
- greață, indigestie (inclusiv dureri abdominale sau disconfort abdominal).
- dureri musculare, dureri de spate și dureri ale extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- vedere încețoșată.
- tensiune arterială mică.
- sângerări nazale.
- vărsături.
- sângerări uterine crescute sau anormale.
- umflare a feței.
- reflux acid din stomac.
- migrenă.
- bătăi neregulate ale inimii.
- leșin.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- crize convulsive.
- pierdere temporară a memoriei.
- urticarie.
- transpirații excesive.
- sângerare la nivelul penisului.
- prezența sângelui în lichidul seminal și/sau urină.
- tensiune arterială mare.
- bătăi rapide ale inimii.
- moarte subită cardiacă.
- țiuț în urechi.

Inhibitorii PDE5 sunt utilizați, de asemenea, în tratamentul disfuncției erectile la bărbați. Au fost raportate unele reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- Scădere sau pierdere parțială, temporară sau permanentă a vederii la un ochi sau la ambii ochi și reacție alergică severă care provoacă umflarea feței sau gâtului. De asemenea, a fost raportată scăderea bruscă sau pierderea auzului.

Unele reacții adverse au fost raportate la bărbații care luau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Aceste reacții adverse nu au fost întâlnite pe parcursul studiilor clinice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și, ca urmare, frecvența lor **este necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- umflare a pleoapelor, dureri oculare, ochi roșii, infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Au fost raportate și alte reacții adverse rare la bărbații care iau tadalafil, reacții care nu au fost întâlnite în studiile clinice. Acestea includ:

- vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuare bruscă a vederii (cu frecvență necunoscută).

Cei mai mulți dintre bărbații care au prezentat frecvență cardiacă crescută, bătăi neregulate ale inimii, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte subită cardiacă aveau probleme cardiace înainte de a lua tadalafil. Nu este posibil să se determine dacă aceste evenimente au fost legate direct de utilizarea tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin **intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Talmanco

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Talmanco

- Substanța activă este tadalafil. Fiecare comprimat conține tadalafil 20 mg.
- Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt: povidonă, laurilsulfat de sodiu, poloxamer 188, lactoză anhidră (vezi pct. 2 „Talmanco conține lactoză și sodiu”), celuloză microcristalină (PH 101), croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu. Învelișul filmat conține lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Talmanco conține lactoză și sodiu”), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171) și triacetină.

Cum arată Talmanco și conținutul ambalajului

Acest medicament se prezintă sub formă de comprimat filmat alb, rotund, biconvex, cu margine teșită, marcat cu „M” pe o față și cu „TA20” pe cealaltă față.

Acest medicament este disponibil în cutii cu blistere conținând 28 sau 56 de comprimate și în cutii cu blistere perforate cu doze unitare conținând 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanți

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungaria

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis 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

Viatis d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.