

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Talmanco 20 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 237,9 mg laktózy (234,5 mg bezvodéj laktózy a 3,4 mg monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta so skoseným okrajom (s priemerom cca 10,7 mm) s vyrazeným písmenom M na jednej strane a označením TA20 na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Dospelí

Liečba pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) klasifikovanej ako funkčná trieda II a III podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

Účinnosť sa preukázala pri idiopatickej PAH (IPAH) a u PAH v súvislosti so systémovou vaskulárnou kolagenózou.

#### Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 2 roky a starších s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) klasifikovanou ako funkčná trieda II a III podľa WHO.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami v liečbe PAH.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Odporúčaná dávka je 40 mg (dve 20 mg filmom obalené tablety) užívaná raz denne.

##### Pediatrická populácia (vek 2 roky až 17 rokov)

Odporúčané dávky raz denne podľa vekových a hmotnostných kategórií pediatrických pacientov sú uvedené nižšie.

| Vek a/alebo hmotnosť pediatrického pacienta                                      | Odporúčaná denná dávka a dávkovací režim                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vek $\geq 2$ roky<br>telesná hmotnosť $\geq 40$ kg<br>telesná hmotnosť $< 40$ kg | 40 mg (dve 20 mg tablety) raz denne<br>20 mg (jedna 20 mg tableta alebo 10 ml perorálnej suspenzie (PS), 2 mg/ml tadalafilu*)<br>raz denne |

\* Perorálna suspenzia je dostupná na podanie pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú 20 mg a nedokážu prehĺtať tablety.

O pacientoch  $< 2$  ročných nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje ani informácie o účinnosti z klinických skúšaní. Nebola stanovená najvhodnejšia dávka tadalafilu u detí vo veku od 6 mesiacov do  $< 2$  rokov. Tadalafil sa preto neodporúča pre túto vekovú skupinu.

#### Oneskorená dávka, vynechaná dávka alebo vracanie

Ak dôjde k oneskoreniu v podaní tadalafilu, no ešte v ten istý deň, dávka sa má užiť bezo zmien v nasledujúcom dávkovacom režime. Pacienti nemajú užiť dodatočnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Ak sa u pacientov vyskytne vracanie, nemajú užívať ďalšiu dávku.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku.

##### Porucha funkcie obličiek

###### *Dospelí a pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiaci aspoň 40 kg)*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 20 mg raz denne. Dávka sa môže zvýšiť na 40 mg raz denne na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

###### *Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiaci menej ako 40 kg)*

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 10 mg raz denne. Na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti sa dávka môže zvýšiť na 20 mg raz denne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa užívanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

###### *Dospelí a pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiaci aspoň 40 kg)*

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa má zvážiť úvodná dávka 20 mg raz denne.

###### *Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiaci menej ako 40 kg)*

U pacientov s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa môže zvážiť úvodná dávka 10 mg raz denne.

Pre všetky vekové kategórie, v prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali, a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Pediatrická populácia (vek < 2 roky)

Dávkovanie a účinnosť tadalafilu neboli doteraz stanovené u detí vo veku < 2 roky. V súčasnosti dostupné údaje sú k dispozícii v častiach 4.8 a 5.1.

### Spôsob podávania

Talmanco je na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať vcelku, zapíť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

V klinických skúšaní sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Pravdepodobne to vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátykylázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku nearteriologickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Kardiovaskulárne ochorenia

Do klinických skúšaní s PAH neboli zaradené nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením:

- pacienti s klinicky významným ochorením aortálnej a mitrálnej chlopne
- pacienti s perikardovou konstrikciou
- pacienti s obmedzenou alebo kongestívnou kardiomyopatiou
- pacienti s významnou dysfunkciou ľavej komory
- pacienti so život ohrozujúcimi arytmiami
- pacienti so symptomatickým ochorením koronárnych artérií
- pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u týchto pacientov, používanie tadalafilu sa im neodporúča.

Plúcne vazodilatanciá môžu významne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s plúcnou venooklúziálnou chorobou (PVOCH). Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o podávaní tadalafilu pacientom s venooklúziálnou chorobou, podávanie tadalafilu týmto pacientom sa neodporúča. Ak sa pri podávaní tadalafilu objavia príznaky plúcného edému, je potrebné zvážiť možnosť pridruženej PVOCH.

Tadalafil má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je

závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo pacienti s pokojovou hypotenziou, by mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými účinkami.

U pacientov užívajúcich  $\alpha_1$  blokátory môže súčasné podanie tadalafilu viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu s doxazosínom neodporúča.

### Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať tadalafil a okamžite sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice, vrátane pigmentovej retinitídy, neboli zaradení do klinických skúšaní a používanie u týchto pacientov sa neodporúča.

### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhle straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia, anamnéza straty sluchu a súvisiace ochorenia spojivového tkaniva), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

### Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

Tadalafil sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernózných telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

### Použitie s CYP3A4 induktormi alebo inhibítormi

U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú silné induktory CYP3A4, ako je rifampicín, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

U pacientov súbežne užívajúcich silné inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol a ritonavir, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

## Liečba erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie tadalafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inou liečbou erektilnej dysfunkcie sa neskúmali. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali tadalafil spolu s týmito liekmi.

## Prostacyklín a jeho analógy

Účinnosť a bezpečnosť tadalafilu pri súbežnom podávaní s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa neskúmala v kontrolovaných klinických skúšaní. Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

## Bosentan

Účinnosť tadalafilu u pacientov liečených bosentanom sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.5 a 5.1).

## Pomocné látky so známym účinkom

Tablety Talmanco obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv iných liekov na tadalafil

#### Inhibítory cytochrómu P450

##### *Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne a  $C_{max}$  o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a  $C_{max}$  pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 4-násobne a  $C_{max}$  o 22 %.

##### *Inhibítory proteázy (napr. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne bez zmeny  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke o 32 % a znížil  $C_{max}$  o 30 %.

#### Induktory cytochrómu P450

##### *Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)*

Bosentan (125 mg dvakrát denne), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možno CYP2C19, znížil systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg raz denne) o 42 % a  $C_{max}$  o 27 % po viacnásobnom súbežnom podaní dávky. Účinnosť tadalafilu u pacientov, ktorí sú už liečení bosentanom, sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.4 a 5.1). Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a  $C_{max}$ ) bosentanu a jeho metabolitov.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných antagonistov receptora pre endotelín-1 sa neskúmala.

##### *Antimikrobiálne látky (napr. rifampicín)*

Induktor CYP3A4, rifampicín (600 mg denne), znížil AUC tadalafilu o 88 % a  $C_{max}$  o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a  $C_{max}$  po podaní samotného tadalafilu (10 mg).

## Vplyv tadalafilu na iné lieky

### Nitráty

V klinických skúšaníach sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Táto interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu sa už nepozorovala. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú ktorúkoľvek formu organického nitrátu (pozri časť 4.3).

### Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

Súčasné podanie doxazosínu (4 mg a 8 mg denne) a tadalafilu (denná dávka 5 mg a 20 mg vo forme jednorazovej dávky) vo významnej miere zvyšuje hypotenzívny účinok tohto alfa-blokátora. Tento účinok pretrváva minimálne dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách s alfuzosínom a tamsulosínom, vykonaných s obmedzeným počtom zdravých dobrovoľníkov, neboli tieto účinky hlásené.

V klinických farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu (10 a 20 mg) zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzív. Skúmali sa hlavné skupiny antihypertenzív podávané v monoterapii alebo ako časť kombinovanej liečby. U pacientov užívajúcich viac antihypertenzív, u ktorých hypertenzia nebola dostatočne kontrolovaná, sa pozorovali väčšie zníženia krvného tlaku v porovnaní s pacientmi, ktorých krvných tlak bol dobre kontrolovaný, kde zníženie bolo minimálne a rovnaké ako u zdravých jedincov. U pacientov užívajúcich súbežnú liečbu antihypertenzívami môže tadalafil 20 mg vyvolať zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je zvyčajne mierne a pravdepodobne nie je klinicky významné.

### Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívnym inhibítorom fosfodiesterázy) sa nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie srdcového pulzu.

### Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemal klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani neovplyvňoval zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

### Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nezvyšoval predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

### Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadalafil (40 mg raz denne) nemal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

### Perorálne kontraceptíva

V rovnovážnom stave tadalafil (40 mg raz denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a  $C_{max}$  o 70 % v porovnaní s perorálnym kontraceptívom podávaným s placebom. Tadalafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo svedčí o tom, že účinok etinylestradiolu spočíva v inhibícii črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný.

### Terbutalín

Podobné zvýšenie AUC a  $C_{max}$  pozorované pri etinylestradiole sa môže očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

### Alkohol

Koncentrácia alkoholu nebola ovplyvnená súbežným podávaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentráciách tadalafilu po súbežnom podaní s alkoholom. Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerný pokles krvného tlaku spôsobený alkoholom (0,7 g/kg alebo približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80 kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy sú odhady zdanlivého klírensu (CL/F) a účinok bosentanu na CL/F u pediatrických pacientov podobné ako u dospelých pacientov s PAH. Pri užívaní tadalafilu s bosentanom sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhybať sa používaniu tadalafilu počas gravidity.

### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tadalafilu do mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Tadalafil sa nemá používať počas dojčenia.

### Fertilita

U psov sa pozorovali účinky, ktoré môžu indikovať zníženie fertility. Dve následné klinické skúšania naznačujú, že tieto účinky sú nepravdepodobné u ľudí, hoci sa pozorovalo zníženie koncentrácie spermií u niekoľkých mužov (pozri časti 5.1 a 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tadalafil má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaníach bol podobný v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením motorových vozidiel alebo obsluhovaním strojov pacienti majú poznať svoju reakciu na tadalafil.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, vyskytujúcimi sa u  $\geq 10$  % pacientov v 40 mg tadalafilovej skupine, boli bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť chrbta, dyspepsia, návaly tepla, myalgia, nazofaryngitída a bolesť končatín. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Údaje o nežiaducich účinkoch u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

V pivotnej, placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom na liečbu PAH, bolo celkovo 323 pacientov liečených tadalafilom v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 2,5 mg do 40 mg raz denne



a 82 pacientov dostávalo placebo. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola nízka (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tristopäťdesiatšesť (357) osôb, ktoré dokončili pivoťv štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej pokračovacej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg raz denne.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky hlásené počas placebom kontrolovaného klinického skúšania u pacientov s PAH liečených tadalafilom. V tabuľke sú uvedené aj niektoré nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené v klinických skúšaniach a/alebo v post-marketingovom sledovaní tadalafilu na liečbu mužskej erektilnej dysfunkcie. Frekvencia týchto udalostí bola buď označená ako „neznáma“, pretože ju nemožno odhadnúť z dostupných údajov u pacientov s PAH alebo bola frekvencia odhadnutá na základe údajov z pivoťného, placebom kontrolovaného klinického skúšania s tadalafilom.

Odhad frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

| Veľmi časté                                                                  | Časté                                | Menej časté                                                    | Zriedkavé | Neznáme <sup>1</sup>                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                                            |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
|                                                                              | hypersenzitívne reakcie <sup>5</sup> |                                                                |           | angioedém                                                                                                                                              |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                             |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
| Bolesť hlavy <sup>6</sup>                                                    | synkopa, migréna <sup>5</sup>        | záchvaty <sup>5</sup> , prechodná amnézia <sup>5</sup>         |           | mozgová príhoda <sup>2</sup> (vrátane krvávacých príhod),                                                                                              |
| <i>Poruchy oka</i>                                                           |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
|                                                                              | rozmazané videnie                    |                                                                |           | neartritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa, centrálna serózna chorioretinopatia |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                                              |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
|                                                                              |                                      | tinnitus                                                       |           | náhla strata sluchu                                                                                                                                    |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>                                     |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
|                                                                              | palpitácie <sup>2,5</sup>            | náhla srdcová smrť <sup>2,5</sup> , tachykardia <sup>2,5</sup> |           | nestabilná angína pectoris, ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu <sup>2</sup> ,                                                                     |
| <i>Poruchy ciev</i>                                                          |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
| návaly tepla                                                                 | hypotenzia                           | hypertenzia                                                    |           |                                                                                                                                                        |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>                       |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
| nazofaryngitída (vrátane nazálnej kongescie, sínusovej kongescie a rinitídy) | epistaxa                             |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>                                   |                                      |                                                                |           |                                                                                                                                                        |
| nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/tráviacich ťažkostí <sup>3</sup> ) | vracanie, gastroezofageálny reflux   |                                                                |           |                                                                                                                                                        |

| Veľmi časté                                                                          | Časté                                           | Menej časté                                                          | Zriedkavé | Neznáme <sup>1</sup>                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                                             |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
|                                                                                      | vyrážka                                         | žihľavka <sup>5</sup> ,<br>hyperhidróza<br>(potenie) <sup>5</sup>    |           | Stevensov-Johnsonov<br>syndróm, exfoliatívna<br>dermatitída, |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>                    |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
| myalgia, bolesť<br>chrbta, bolesť<br>končatín (vrátane<br>ťažkostí<br>s končatinami) |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>                                             |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
|                                                                                      |                                                 | hematúria                                                            |           |                                                              |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>                                      |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
|                                                                                      | zvýšené krvácanie<br>z maternice <sup>4</sup>   | priapizmus <sup>5</sup> ,<br>krvácanie<br>z penisu,<br>hematospermia |           | predĺžené erekcie                                            |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                                    |                                                 |                                                                      |           |                                                              |
|                                                                                      | opuch tváre ,<br>bolesť v hrudníku <sup>2</sup> |                                                                      |           |                                                              |

<sup>1</sup> Udalosti, ktoré neboli hlásené v skúšaní potrebných pre registráciu a ich frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov. Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinických skúšaní s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie.

<sup>2</sup> U väčšiny pacientov, u ktorých boli hlásené tieto nežiaduce udalosti, sa už predtým vyskytla prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

<sup>3</sup> Aktuálne zahrnuté výrazy MedDRA sú: tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v podbrušku, bolesť v nadbrušku a žalúdočné ťažkosti.

<sup>4</sup> Klinický termín (nie MedDRA), ktorý zahŕňa hlásenia o neobvyklom/nadmernom menštruačnom krvácaní, ako je menoragia, metroragia, menometroragia alebo vaginálne krvácanie.

<sup>5</sup> Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinického skúšania s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie, a navyše sú to odhady frekvencie výskytu založené len na 1 alebo 2 pacientoch s nežiaducim účinkom v pivotalnej placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom.

<sup>6</sup> Najčastejšie opísaným nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy. Bolesť hlavy sa môže objaviť na začiatku liečby a v priebehu liečby sa znižuje.

### Pediatrická populácia

V klinických skúšaní (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) bolo tadalafilom liečených celkom 51 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2,5 až 17 rokov. V observačnej postmarketingovej štúdii (H6D-JE-TD01) bolo tadalafilom liečených celkom 391 pediatrických pacientov s PAH, od novorodencov po pacientov vo veku < 18 rokov. Po podávaní tadalafilu boli frekvencia, typ aj závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Kvôli rozdielom v dizajne štúdií, veľkosti vzorky, pohlaví, vekovom rozpätí a dávkach sú výsledky týchto štúdií týkajúce sa bezpečnosti podrobne uvedené nižšie.

#### Placebom kontrolované klinické skúšanie s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVHV)

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s 35 pacientmi vo veku 6,2 až 17,9 rokov (stredná hodnota veku 14,2 rokov) s PAH bolo celkom 17 pacientov liečených 24 týždňov tadalafilom 20 mg raz denne (skupina so strednou hmotnosťou,  $\geq 25$  kg až < 40 kg) alebo 40 mg raz denne (skupina s vysokou hmotnosťou,  $\geq 40$  kg) a 18 pacientov bolo liečených placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami (NÚ), ktoré sa vyskytli u  $\geq 2$  pacientov liečených tadalafilom, boli bolesť hlavy (29,4 %), infekcia horných dýchacích ciest a chrípka (17,6 % každá) a artralgia a epistaxa (11,8 % každá). Neboli hlásené žiadne úmrtia ani závažné nežiaduce účinky (Serious Adverse Effects = SAE). Z 35 pediatrických pacientov liečených v krátkodobej placebom kontrolovanej štúdii vstúpilo do 24-mesačnej dlhodobej otvorenej pokračovacej štúdie 32 pacientov a 26 pacientov ďalšie sledovanie dokončilo. Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály.

#### Nekontrolovaná farmakokinetická štúdia s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVIG)

V pediatrickej štúdii s viacerými zvyšujúcimi sa dávkami dostávalo 19 pacientov v strednom veku 10,9 rokov [rozpätie 2,5 – 17 rokov] raz denne tadalafil ako otvorenú liečbu trvajúcu 10 týždňov (1. obdobie) a v priebehu ďalších až 24 mesiacov v pokračovacom skúšaní (2. obdobie). SAE boli hlásené u 8 pacientov (42,1 %). Boli to pľúcna hypertenzia (21,0 %), vírusová infekcia (10,5 %) a tiež srdcové zlyhanie, gastritída, pyrexia, diabetes mellitus 1. typu, febrilné kŕče, presynkopa, záchvat a cysta na vaječníku (5,3 % každé). Liečba žiadneho pacienta nebola prerušená kvôli NÚ. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli počas liečby (Treatment-Emergent Adverse Effects = TEAE) boli hlásené u 18 pacientov (94,7 %) a najčastejšími TEAE (vyskytujúce sa u  $\geq 5$  pacientov) boli bolesť hlavy, pyrexia, vírusová infekcia horných dýchacích ciest a vracanie. Hlásené boli dve úmrtia.

#### Postmarketingová štúdia s pediatrickými pacientmi (H6D-JE-TD01)

V priebehu observačnej postmarketingovej štúdie s 391 pediatrickými PAH pacientmi v Japonsku boli zhromaždené údaje o bezpečnosti (maximálna doba pozorovania 2 roky). Priemerný vek pacientov v tejto štúdii bol  $5,7 \pm 5,3$  rokov, vrátane 79 pacientov vo veku < 1 rok, 41 vo veku 1 až < 2 roky, 122 vo veku 2 až 6 rokov, 110 vo veku 7 až 14 rokov a 39 vo veku 15 až 17 rokov. NÚ boli hlásené u 123 pacientov (31,5 %). Vyskytovali sa tieto NÚ (u  $\geq 5$  pacientov): pľúcna hypertenzia (3,6 %); bolesť hlavy (2,8 %); srdcové zlyhanie a znížený počet krvných doštičiek (2,0 % každé); epistaxa a infekcia horných dýchacích ciest (1,8 % každé); bronchitída, hnačka a neobvyklá funkcia pečene (1,5 % každá); gastroenteritída, gastroenteropatia so stratou bielkovín a zvýšená aspartátaminotransferáza (1,3 % každé). Výskyt SAE bol 12,0 % (u  $\geq 3$  pacientov), vrátane pľúcnej hypertenzie (3,6 %), srdcového zlyhania (1,5 %) a zápalu pľúc (0,8 %). Hlásených bolo šesť úmrtí (4,1 %); žiadne nesúviselo s tadalafilom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom s erektilnou dysfunkciou sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach.

V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08.

#### Mechanizmus účinku

Tadalafil je silný a selektívny inhibítor PDE5, enzýmu, ktorý je zodpovedný za degradáciu cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Pľúcna arteriálna hypertenzia súvisí s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého v cievnom endoteli a s následným znížením koncentrácií cGMP v hladkej svalovine pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúcou fosfodiesterázou v pľúcnom cievnom riečisku. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentráciu cGMP, čo vedie k uvoľneniu buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

#### Farmakodynamický účinok

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako

na PDE1, PDE2 a PDE4, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, enzým, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 je enzým, ktorý má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici a ktorý je zodpovedný za fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 až PDE10.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH) u dospelých

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 405 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Povolenou prebiehajúcou liečbou bola liečba bosentanom (stabilná udržiavacia dávka až do 125 mg dvakrát denne) a dlhodobá liečba antikoagulanciami, digoxínom, diuretikami a kyslíkom. Viac ako polovica (53,3 %) pacientov v štúdiu užívala súbežnú liečbu bosentanom.

Pacienti boli náhodne vybratí do jednej z piatich liečebných skupín (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilu alebo placebo). Pacienti boli vo veku minimálne 12 rokov a mali diagnostikovanú PAH, ktorá bola idiopatická, súvisela s kolagenózou, používaním anorexigénu, infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), defektom predsieňovej prepážky alebo súvisela s chirurgickou opravou kongenitálnej spojky zo systémového obehu do pľúc (napr. defekt komorovej priehradky, otvorený ductus arteriosus) s trvaním minimálne 1 rok. Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (v rozmedzí 14 až 90 rokov), pričom väčšina pacientov boli belosi (80,5 %) a ženy (78,3 %). Etiológia pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) bola predovšetkým idiopatická PAH (61,0 %) a PAH súvisiaca s vaskulárnou kolagenózou (23,5 %). Väčšina pacientov mala funkčnú triedu III (65,2 %) alebo II (32,1 %) podľa WHO (World Health Organization t.j. Svetová zdravotnícka organizácia). Priemerná východisková vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút (6MWD) bola 343,6 metra.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) v 16. týždni z východiskovej hodnoty. Iba tadalafil 40 mg dosiahol protokolom definovanú úroveň významnosti čo sa týka mediánu zvýšenia 6MWD 26 metrov upraveného vzhľadom na placebo ( $p = 0,0004$ ; 95% CI: 9,5, 44,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 33 metrov, 95% CI: 15,2, 50,3). Zlepšenie vzdialenosti prejdenej chôdzou bolo zjavné od 8. týždňa liečby. Významné zlepšenie ( $p < 0,01$ ) v 6MWD sa preukázalo v 12. týždni, kedy boli pacienti požiadaní, aby počkali s užitím skúmaného lieku, aby sa zistila minimálna koncentrácia liečiva. Výsledky sa celkovo zhodovali v podskupinách vzhľadom na vek, pohlavie, etiológiu PAH a východiskovú funkčnú skupinu WHO a 6MWD. Medián zvýšenia 6MWD upraveného vzhľadom na placebo bol 17 metrov ( $p = 0,09$ ; 95% CI: -7,1, 43,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 23 metrov, 95% CI: -2,4, 47,8) u tých pacientov, ktorým sa tadalafil 40 mg podával navyše k ich súbežnej liečbe bosentanom ( $n = 39$ ) a 39 metrov ( $p < 0,01$ , 95% CI: 13,0, 66,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 44 metrov, 95% CI: 19,7, 69,0) u tých pacientov, ktorí dostávali samotný tadalafil 40 mg ( $n = 37$ ).

Podiel pacientov so zlepšením funkčnej triedy WHO do 16. týždňa bol podobný v skupine s tadalafilom 40 mg (23 %) aj v skupine s placebom (21 %). Výskyt klinického zhoršenia do 16. týždňa u pacientov liečených tadalafilom 40 mg (5 %; 4 zo 79 pacientov) bol nižší ako pri placebe (16 %; 13 z 82 pacientov). Zmeny v Borgovom skóre dýchavičnosti boli malé a zanedbateľné pri placebe aj tadalafile 40 mg.

Navyše boli pri tadalafile 40 mg v porovnaní s placebom pozorované zlepšenia fyzickej aktivity, v postavení domén SF-36 - fyzickej činnosti, telesnej bolesti, celkového zdravia, vitality a sociálnej aktivity. V postavení domén SF-36 - emočného a mentálneho zdravia sa nepozorovali žiadne zlepšenia. Pri tadalafile 40 mg sa v porovnaní s placebom pozorovali zlepšenia v skóre EuroQol (EQ-5D) US a UK indexu, ktoré zahŕňali mobilitu, starostlivosť o seba samého, zvyčajné činnosti, bolesť/tŕpkosť, zložky úzkosti/depresie a vo vizuálnej analógovej škále (VAS).

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca ( $0,6 \text{ l/min}$ ) a znížil pľúcny arteriálny tlak ( $-4,3 \text{ mm Hg}$ ) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu ( $-209 \text{ dyn.s/cm}^5$ ) v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $p < 0,05$ ). *Post hoc* analýzy však preukázali, že zmeny z východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečenej tadalafilom 40 mg sa od skupiny s placebom významne nelíšili.

#### Dlhodobá liečba

357 pacientov z placebom kontrolovanej štúdie sa zúčastnilo dlhodobej pokračovacej štúdie. Z toho 311 pacientov bolo liečených tadalafilom minimálne 6 mesiacov a 293 pacientov 1 rok (medián expozície 365 dní; rozmedzie 2 dni až 415 dní). U tých pacientov, u ktorých existujú údaje, je miera prežívania v prvom roku 96,4 %. Navyše vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút a funkčná trieda WHO sa zdajú byť stabilné u pacientov liečených tadalafilom počas 1 roka.

V porovnaní s placebom, tadalafil 20 mg podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o  $1,6/0,8 \text{ mm Hg}$ ), systolického a diastolického tlaku v stoj (priemerné maximálne zníženie o  $0,2/4,6 \text{ mm Hg}$ ) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworthovom-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických skúšaníach sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia ( $< 0,1 \%$ ).

Uskutočnili sa tri skúšania u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. V dvoch z týchto skúšaní boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

#### Pediatrická populácia

##### Pľúcna arteriálna hypertenzia u detí

Na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a PK tadalafilu bolo v štúdiu (H6D-MC-LVHV) s dvoma obdobiami a s prídavnou liečbou (k súbežne užívanému antagonistovi endotelínového receptora) liečených celkovo 35 pediatrických pacientov s PAH vo veku 6 až  $< 18$  rokov. V 6-mesačnom dvojito zaslepenom období (1. obdobie) bol 17 pacientom podávaný tadalafil a 18 pacientom placebo.

Dávka tadalafilu bola podávaná na základe pacientovej hmotnosti na skriningovej návšteve. Väčšina pacientov (25 [71,4 %]) mala  $\geq 40 \text{ kg}$  a užívala 40 mg, pričom zvyšok (10 [28,6 %]) s hmotnosťou  $\geq 25 \text{ kg}$  až  $< 40 \text{ kg}$  užívalo 20 mg. V tejto štúdiu bolo 16 pacientov mužského a 19 pacientov ženského pohlavia; stredný vek celej populácie bol 14,2 rokov (v rozpätí od 6,2 do 17,9 roka). Do štúdie nebol zaradený žiadny pacient vo veku  $< 6$  rokov. Etiológia pľúcnej arteriálnej hypertenzie bola väčšinou IPAHA (74,3 %) a PAH súvisiaca s pretrvávajúcou alebo opakujúcou sa pľúcnou hypertenziou po oprave vrodeného systémovo-pulmonálneho skratu (25,7 %). Väčšina pacientov bola vo funkčnej triede II podľa WHO (80 %).

Primárnym cieľom 1. obdobia bolo vyhodnotiť účinnosť tadalafilu oproti placebo pri zlepšení 6MWD od začiatku liečby do 24. týždňa, hodnotené u pacientov vo veku  $\geq 6$  až  $< 18$  rokov, ktorí boli vývinovo schopní vykonať test 6MW. V primárnej analýze (MMRM) bola priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (štandardná chyba: Standard Error = SE) od začiatku liečby do 24. týždňa v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrov pre tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrov pre placebo.

Okrem toho u pediatrických pacientov s PAH vo veku  $\geq 2$  až  $< 18$  rokov sa na predpovedanie hodnoty 6MWD použil model expozícia-odpoveď (Exposure-Response = ER) založený na pediatrickej expozícii nasledujúcej po 20 alebo 40 mg denných dávkach predpovedaných pomocou populačného PK modelu a zavedeného ER modelu dospelých (H6D-MC-LVGY). Model preukázal podobnosť

odpovede modelom predpovedaného a skutočne pozorovaného 6MWD u pediatrických pacientov vo veku 6 až < 18 rokov zo štúdie H6D-MC-LVHV.

Počas 1. obdobia neboli v žiadnej skupine liečby potvrdené prípady klinického zhoršenia. Percento pacientov so zlepšením vo funkčnej triede podľa WHO od začiatku liečby do 24. týždňa bolo 40 % v skupine s tadalafilom oproti 20 % v skupine s placebom. Okrem toho bol pozitívny trend potenciálnej účinnosti v skupine s tadalafilom oproti skupine s placebom pozorovaný aj pri takých meraniach ako NT-ProBNP (rozdiel v liečbe: -127,4; 95 % CI: -247,05 až -7,80), echokardiografické parametre (TAPSE: rozdiel v liečbe 0,43; 95 % CI: 0,14 až 0,71; EI-systolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,40; 95 % CI: -0,87 až 0,07; EI-diaolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,17; 95 % CI: -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlásenou perikardiálnou efúziou zo skupiny s placebom a žiadni zo skupiny s tadalafilom) a CGI-I (zlepšenie v skupine s tadalafilom 64,3 %, v skupine s placebom 46,7 %).

#### Údaje z dlhodobej pokračovacej štúdie

Celkom 32 pacientov z placebom kontrolovanej štúdie (H6D-MC-LVHV) bolo zaradených do otvorenej 2-ročnej pokračujúcej štúdie (2. obdobie), počas ktorej bol všetkým pacientom podávaný tadalafil v dávke zodpovedajúcej hmotnostnej skupine. Primárnym cieľom 2. obdobia bolo vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť tadalafilu.

Obdobie pokračovacieho sledovania absolvovalo celkom 26 pacientov a počas tohto obdobia neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Klinické zhoršenie sa vyskytlo u 5 pacientov; u 1 sa vyskytla novo vzniknutá synkopa, u 2 došlo ku zvýšeniu dávky antagonistu endotelínového receptora, 1 dostal ďalšiu novú súbežnú liečbu špecifickú pre PAH a 1 bol hospitalizovaný na progresiu PAH. Funkčná trieda podľa WHO bola na konci 2. obdobia u väčšiny pacientov zachovaná alebo zlepšená.

#### Farmakodynamické účinky u detí vo veku < 6 rokov

V dôsledku obmedzenej dostupnosti farmakodynamických meradiel a nedostatku vhodného a schváleného klinického koncového ukazovateľa u detí mladších ako 6 rokov sa účinnosť v tejto populácii približne odhaduje na základe expozície zodpovedajúcej účinnému rozpätiu dávok pre dospelých.

Dávkovanie a účinnosť tadalafilu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené.

#### Duchennova svalová dystrofia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojitozaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebom v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ( $p = 0,307$ ) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ( $p = 0,538$ ). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické štúdie preukázali, že tablety tadalafilu aj perorálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- $\infty$ ) v stave nalačno.  $T_{max}$  perorálnej suspenzie je približne o 1 hodinu neskorší ako  $t_{max}$  tablet, avšak rozdiel sa nepovažoval za klinicky významný. Zatiaľ čo tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, perorálna suspenzia sa má užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

### Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva ( $C_{max}$ ) sa dosahuje 4 hodiny po jeho užití. Farmakokinetické štúdie preukázali, že tablety tadalafilu aj perorálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- $\infty$ ). Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie filmom obalených tabliet tadalafilu, a preto sa tablety tadalafilu môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Vplyv jedla na rýchlosť a rozsah absorpcie pri perorálnej suspenzii tadalafilu sa neskúmal; preto sa má suspenzia tadalafilu užívať nalačno aspoň 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu. Deťom sa tadalafil podával v klinických skúšaníach a skúšaníach po uvedení lieku na trh bez ohľadu na jedlo bez obáv o bezpečnosť.

### Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 77 l v rovnovážnom stave, čo poukazuje na distribúciu tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu v plazme viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

V sperme zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005 % podanej dávky.

### Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

### Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klirensu tadalafilu v rovnovážnom stave 3,4 l/hod a priemerný terminálny polčas je 16 hodín. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov, najmä stolicou (približne 61 % z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36 % z podanej dávky).

### Linearita/nelinearita

V dávkovom rozmedzí 2,5 - 20 mg stúpa expozícia (AUC) tadalafilu u zdravých jedincov priamoúmerne s veľkosťou dávky. Medzi 20 mg a 40 mg sa pozorovalo menšie ako proporcionálne zvýšenie expozície.

Počas podávania 20 mg a 40 mg tadalafilu raz denne sa dosiahli plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave v priebehu 5 dní a expozícia je približne 1,5 násobná ako expozícia po jednorazovej dávke.

### Farmakokinetika populácie

U pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorí neužívali súčasne bosentan, bola priemerná expozícia tadalafilu 40 mg v rovnovážnom stave o 26 % vyššia v porovnaní s expozíciou u zdravých dobrovoľníkov. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v  $C_{max}$ . Výsledky naznačujú nižší klírens tadalafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

## Osobitné skupiny pacientov

### Starší

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klirensu tadalafilu po 10 mg dávke, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25 % v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19-45 rokov. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

### Porucha funkcie obličiek

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s miernou (klirens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (klirens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola  $C_{max}$  o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klirens dialýzou sa tadalafil u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

### Porucha funkcie pečene

U osôb s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. V prípade predpisania tadalafilu musí predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Údaje o podaní dávok tadalafilu vyšších ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

### Diabetici

Expozícia (AUC) tadalafilu po dávke 10 mg u diabetikov je približne o 19 % nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

### Rasa

Farmakokinetické štúdie zahŕňali osoby a pacientov rôznych etnických skupín a nezistili sa žiadne rozdiely v typickej expozícii tadalafilu. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

### Pohlavie

U zdravých žien a mužov sa po jednorazovej dávke a viacnásobných dávkach tadalafilu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

### Pediatrická populácia

Na základe údajov 36 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2 až < 18 rokov nemala telesná hmotnosť vplyv na klirens tadalafilu; hodnoty AUC vo všetkých pediatrických hmotnostných skupinách sú podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou dávkou. Ukázalo sa, že telesná hmotnosť je u detí prediktorom maximálnej expozície; v dôsledku tohto hmotnostného účinku sa očakáva, že dávka 20 mg denne pre pediatrických pacientov vo veku  $\geq 2$  roky s hmotnosťou < 40 kg a  $C_{max}$  bude podobná ako u pediatrických pacientov s hmotnosťou  $\geq 40$  kg užívajúcich 40 mg denne.  $T_{max}$  tabletovej formy bol odhadnutý na približne 4 hodiny a nezávisel od telesnej hmotnosti. Hodnoty polčasu tadalafilu sa odhadovali v rozpätí 13,6 až 24,2 hodín pre rozpätie telesnej hmotnosti 10 až 80 kg a nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých skúšaní farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.



U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdii, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok, 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha fertility. U psov, ktorým sa podával tadalafil v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

povidón (K-25),  
laurylsulfát sodný,  
poloxamér 188,  
bezvodá laktóza,  
mikrokryštalická celulóza (PH 101),  
sodná soľ kroskarmelózy,  
koloidný bezvodý oxid kremičitý,  
stearát horečnatý.

#### Filmový obal:

monohydrát laktózy,  
hypromelóza (2910/15 mPa s) (E464),  
oxid titaničitý (E171),  
triacetín.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVdC-hliníkové blistre v škatuliach po 28 a 56 filmom obalených tabliet.

PVC/PE/PVdC-hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami, v baleniach po 28 x 1 a 56 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 09. januára 2017  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. novembra 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Maďarsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATULEA****1. NÁZOV LIEKU**

Talmanco 20 mg filmom obalené tablety  
tadalafil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet  
56 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Talmanco 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Talmanco 20 mg filmom obalené tablety  
tadalafil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatis Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Talmanco 20 mg filmom obalené tablety** tadalafil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Talmanco a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talmanco
3. Ako užívať Talmanco
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Talmanco
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Talmanco a na čo sa používa**

Talmanco obsahuje liečivo tadalafil.

Talmanco je určený na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) u dospelých a u detí vo veku od 2 rokov a starších.

Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), ktoré pôsobia tak, že pomáhajú uvoľniť krvné cievy vo vašich pľúcach, zlepšujú prietok krvi do pľúc. Výsledkom toho je zlepšenie schopnosti vykonávať fyzickú činnosť.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Talmanco**

**Neužívajte Talmanco:**

- ak ste alergický na tadalafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate nitráty v akejkoľvek forme, napr. amylnitrit, ktorý sa používa na liečbu bolesti v hrudníku. Ukázalo sa, že tadalafil zosilňuje účinky týchto liekov. Ak užívate nitrát v akejkoľvek forme alebo ak si tým nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom.
- ak ste niekedy stratili zrak – stav opísaný ako „očná príhoda“ (neartritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu - NAION).
- ak ste mali srdcový záchvat v priebehu posledných 3 mesiacov.
- ak máte nízky krvný tlak.
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je Talmanco, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Talmanco, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte:

- akékoľvek problémy so srdcom okrem pľúcnej hypertenzie
- problémy s krvným tlakom
- akúkoľvek dedičnú poruchu očí
- poruchu červených krviniek (kosáčikovú anémiu)
- rakovinu kostnej drene (mnohopočetný myelóm)
- rakovinu krvi (leukémiu)
- akúkoľvek deformáciu penisu alebo nežiaduce či pretrvávajúce erekcie, ktoré trvajú viac ako 4 hodiny
- závažný problém s pečeňou
- závažný problém s obličkami

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, alebo máte počas užívania Talmanco skreslené, tlmené videnie, prestaňte užívať Talmanco a ihneď kontaktujte svojho lekára.

Niektorí pacienti užívajúci tadalafil zaznamenali zhoršenie alebo náhlu stratu sluchu. Hoci nie je známe, či tieto prípady súvisia s tadalafilom, ak sa u vás objaví zhoršenie alebo náhla strata sluchu, okamžite kontaktujte svojho lekára.

### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa neodporúča na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie u detí mladších ako 2 roky, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

### **Iné lieky a Talmanco**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

NEUŽÍVAJTE tieto tablety, ak už užívate nitráty.

Talmanco môže ovplyvniť niektoré lieky alebo tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Talmanco funguje. Označte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak už užívate:

- bosentan (inú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- nitráty (na bolesť v hrudníku)
- alfablokátory používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov s prostatou
- riociguát
- rifampicín (na liečbu bakteriálnych infekcií)
- ketokonazolové tablety (na liečbu plesňových infekcií)
- ritonavir (na liečbu HIV)
- tablety na erektilnú dysfunkciu (inhibítory PDE5).

### **Talmanco a alkohol**

Požívanie alkoholu môže dočasne znížiť váš krvný tlak. Ak ste užili alebo plánujete užiť Talmanco, vyhnite sa nadmernému požívaniu alkoholu (viac ako 0,08 % alkoholu v krvi), pretože to môže zvýšiť riziko závratov pri vstávaní.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a pokiaľ ste sa neporadili so svojim lekárom.

Počas užívania týchto tabliet nedojčíte, pretože nie je známe, či liek prechádza do materského mlieka u ľudí. Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Pri liečbe psov sa zaznamenala nižšia tvorba spermií v semenníkoch. Nižší počet spermií sa pozoroval aj u niektorých mužov. Je nepravdepodobné, že by tieto účinky viedli k nedostatočnej plodnosti.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Boli hlásené závraty. Pozorne skúmajte vašu reakciu na liek pred vedením vozidiel alebo obsluhovaním strojov.

### **Talmanco obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Talmanco**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Talmanco je dodávaný vo forme 20 mg tablety. Prehltnite tablety vcelku a zapite vodou. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo aj bez jedla.

### Pľúcna arteriálna hypertenzia u dospelých

**Zvyčajná dávka** sú dve 20 mg tablety raz denne. Obe tablety máte užívať v rovnakom čase, jednu po druhej. Ak máte mierne alebo stredne závažné problémy s pečeňou alebo obličkami, lekár vám môže odporučiť užívanie len jednej 20 mg tablety denne.

### Pľúcna arteriálna hypertenzia u detí (vo veku 2 rokov a starších) s hmotnosťou aspoň 40 kg

Odporúčaná dávka sú dve 20 mg tablety užívané raz denne. Obe tablety sa majú užiť súčasne, jedna po druhej. Ak máte miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene alebo obličiek, lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali iba jednu 20 mg tabletu denne.

### Pľúcna arteriálna hypertenzia u detí (vo veku 2 rokov a starších) s hmotnosťou menej ako 40 kg

Odporúčaná dávka je jedna 20 mg tableta užívaná raz denne. Ak máte miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene alebo obličiek, lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali 10 mg raz denne.

Pre deti môže byť vhodnejšia iná forma (formy) tohto lieku; opýtajte sa na to svojho lekára alebo lekárnika.

### **Ak užijete viac Talmanca, ako máte**

Ak vy alebo niekto iný užije viac tabliet, ako má, oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite navštívte nemocnicu. Liek alebo obal lieku si vezmite so sebou. Môže dôjsť k niektorému vedľajšiemu účinku opísanému v časti 4.

### **Ak zabudnete užiť Talmanco**

Svoju dávku užite hneď, ako si na to spomeniete, ak je to do 8 hodín od času, kedy ste mali svoju dávku užiť. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Talmanco**

Neprestávajte užívať vaše tablety, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tieto účinky sú obvyčajne mierneho až stredne ťažkého rázu.

**Ak budete mať ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov, prestaňte užívať tento liek a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky.
- bolesť v hrudníku – neužívajte nitráty, ale ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- priapizmus - predĺžená, prípadne aj bolestivá erekcia po užití tohto lieku. Ak máte takúto erekciu, ktorá trvá súvisle dlhšie ako 4 hodiny, ihneď kontaktujte lekára.

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- náhla strata zraku.

**Neznáme** (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- skreslené, tlmené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie zraku.

**Boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy.
- návaly tepla, prekrvenie nosovej sliznice a prínosových dutín (upchatý nos).
- nevoľnosť, poruchy trávenia (vrátane bolesti alebo nepríjemných pocitov v bruchu).
- bolesti svalov, bolesti chrbta a bolesti v končatinách (vrátane nepríjemných pocitov v končatinách).

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- rozmazané videnie.
- nízky krvný tlak.
- krvácanie z nosa.
- vracanie.
- zvýšené alebo nezvyčajné krvácanie z maternice.
- opuch tváre.
- reflux žalúdočnej kyseliny.
- migréna.
- nepravidelný srdcový rytmus.
- mdloby.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 100 osôb)

- záchvaty.
- prechodná strata pamäti.
- žihľavka.
- nadmerné potenie.
- krvácanie z penisu.
- prítomnosť krvi v semene a/alebo v moči.
- vysoký krvný tlak.
- zrýchlený pulz srdca.
- náhla srdcová smrť.
- zvonenie v ušiach.

**Inhibítory PDE5** sa používajú tiež na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov. Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené **zriedkavo** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- čiastočné, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku v jednom alebo oboch očiach a závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre alebo hrdla. Bolo hlásené aj náhle zhoršenie alebo strata sluchu.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené u mužov užívajúcich tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. Tieto udalosti sa nepozorovali v klinických skúšaníach s plúcnou arteriálnou hypertenziou, a preto je ich častota **neznáma** (častota nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- opuch očných viečok, bolesť oka, červené oči, srdcový záchvat a mŕtvica.

Niektoré ďalšie zriedkavé vedľajšie účinky boli hlásené u mužov užívajúcich tadalafil, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách. Tie obsahujú:

- skreslené, tlmené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie zraku (frekvencia neznáma).

U väčšiny týchto mužov, ale nie u všetkých, sa zaznamenal rýchly pulz srdca, nepravidelná činnosť srdca, srdcový záchvat a náhla srdcová smrť, problémy so srdcom však mali už pred užívaním tadalafilu. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súviseli s tadalafilom.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Talmanco**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Talmanco obsahuje**

- Liečivo je tadalafil. Jedna tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú povidón, laurylsulfát sodný, poloxamér 188, bezvodá laktóza (pozri časť 2 „Talmanco obsahuje laktózu a sodík“), mikrokryštalická celulóza (PH 101), sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý a stearát horečnatý. Filmový obal obsahuje monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Talmanco obsahuje laktózu a sodík“), hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171) a triacetín.

### **Ako vyzerá Talmanco a obsah balenia**

Tento liek má formu bielej filmom obalenej okrúhlej obojstranne vypuklej tablety so skoseným okrajom, označenej písmenom "M" na jednej strane a "TA20" na druhej strane.

Tento liek je dostupný v blistrových baleniach s obsahom 28 alebo 56 tabliet a v perforovaných blistrových baleniach s jednotlivými dávkami s obsahom 28 x 1 alebo 56 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN  
Írsko

**Výrobca**

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

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Maďarsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: +47 66 75 33 00  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

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

**Polska**

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



**France**

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

**Hrvatska**

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatri d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatri AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.