

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Talmanco 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 237,9 mg laktoze (234,5 mg v obliki brezvodne laktoze in 3,4 mg v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi (premera približno 10,7 mm) z vtisnjenim znakom "M" na eni strani ter znakom "TA20" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO pri odraslih, za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski pljučni arterijski hipertenziji (IPAH) in PAH, povezani s sistemsko boleznijo veziva.

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih 2 leti in več, s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in spremljati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 40 mg (dve 20 mg filmsko obloženi tableti) enkrat na dan.

Pediatrična populacija (starost 2 leti do 17 let)

Priporočeni enkratni dnevni odmerki glede na starost in telesno maso pri pediatričnih bolnikih so prikazani spodaj.

Starost in/ali telesna masa pediatričnega bolnika	Priporočeni dnevni odmerek in režim odmerjanja
starost ≥ 2 let	
telesna masa ≥ 40 kg	40 mg (dve 20 mg tableti) enkrat na dan
telesna masa < 40 kg	20 mg (ena 20 mg tableta ali 10 ml peroralne suspenzije, 2 mg/ml tadalafil*) enkrat na dan

* Peroralna suspenzija je na voljo za uporabo pri pediatričnih bolnikih, ki potrebujejo odmerek 20 mg ali manj in ne morejo pogoltniti tablet.

Pri bolnikih, starih < 2 leti, podatki o farmakokinetiki ali učinkovitosti iz kliničnih preskušanj niso na voljo. Najprimernejši odmerek tadalafil pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 2 let, ni bil določen. Zato se tadalafil pri tej starostni skupini ne priporoča.

Zamujen odmerek, izpuščen odmerek ali bruhanje

Če pride do zamude pri uporabi tadalafil, vendar še znotraj istega dne, je treba odmerek vzeti brez sprememb pri nadaljnjem odmerjanju. Bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če se pojavi bruhanje, bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso vsaj 40 kg)

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je priporočen začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko zveča na 40 mg enkrat na dan, odvisno od učinkovitosti in prenašanja zdravila pri posamezniku. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro uporaba tadalafil ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro ledvic je priporočljiv začetni odmerek 10 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na 20 mg enkrat na dan glede na individualno učinkovitost in prenašanje. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba tadalafil ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Zaradi malo kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) se lahko razmisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro jeter se lahko razmisli o začetnem odmerku 10 mg enkrat na dan.

Če se bolniku, ne glede na starost, predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študije na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso bile opravljene, zato pri teh bolnikih uporaba tadalafil ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (starost < 2 let)

Odmerjanje in učinkovitost tadalafila pri otrocih, starih < 2 leti, nista bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Zdravilo Talmanco je za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z vodo, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

V kliničnih preskušanjih je bilo dokazano, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na metabolno pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi niso bile vključene v klinična preskušanja PAH:

- bolniki s klinično pomembno okvaro aortne in mitralne zaklopke,
- bolniki s konstrikcijo perikarda,
- bolniki z restriktivno ali kongestivno kardiomiopatijo,
- bolniki z znatno poslabšanim delovanjem levega ventrikla,
- bolniki z življenjsko ogrožujočimi aritmijami,
- bolniki s simptomatsko boleznijo koronarne arterije,
- bolniki z neuravnano hipertenzijo.

Ker za te bolnike kliničnih podatkov o varnosti tadalafila ni, uporaba tadalafila pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pljučni vazodilatatorji lahko znatno poslabšajo srčno-žilno stanje bolnika z veno-okluzivno boleznijo pljuč (PVOD - pulmonary veno-occlusive disease). Ker o uporabi tadalafila pri bolnikih z veno-okluzivno boleznijo ni kliničnih podatkov, se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča. Če se pri uporabi tadalafila pojavijo znaki pljučnega edema, je potrebno pomisliti na morebitno povezanost s PVOD.

Tadalafil ima sistemsko vazodilatorno delovanje, kar lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlak. Zdravnik naj skrbno ovrednoti, ali bi lahko vazodilatorski učinek negativno vplival na določena že

prisotna stanja, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, avtonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce alfa₁, lahko sočasno jemanje tadalafila pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina zato ni priporočljiva.

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno hiororetinopatijo (CSCR – Central Serous Chorioretinopathy), in primerih NAION. Večina primerov CSCR je spontano minila po prenehanju jemanja tadalafila. Kar zadeva NAION pa analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalafilu, je treba bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida, poslabšanja ostrine vida in/ali popačenja vida preneha jemati tadalafil in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinična preskušanja, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v določenih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija, predhodna izguba sluha v anamnezi in povezane bolezni veznega tkiva), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

Okvara ledvic in jeter

Uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC), malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, ni priporočljiva.

Študij pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso opravili, zato pri teh bolnikih uporaba tadalafila ni priporočljiva.

Priapizem in anatomsko deformacija penisa

Pri moških, ki so se zdravili z zaviralci PDE5, so poročali o priapizmu. Bolnike z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je potrebno opozoriti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

Tadalafil je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen), ali pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Uporaba z induktorji ali zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A4, kot na primer rifampicin, uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4, kot na primer ketokonazol ali ritonavir, uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnike je potrebno obvestiti, naj tadalafila ne jemljejo skupaj s temi zdravili.

Prostaciklin in njegovi analogi

Varnost in učinkovitost pri sočasni uporabi tadalafila s prostaciklinom in njegovimi analogi v kontroliranih kliničnih preskušanjih ni bila preučevana, zato se pri sočasni uporabi priporoča previdnost.

Bosentan

Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se že zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Talmanco vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg na dan), je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (10 mg) po enkratnem odmerku povečal za 2-krat in C_{max} za 15 % glede na vrednosti AUC in C_{max} za tadalafil sam. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) za 4-krat in C_{max} za 22 %.

Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 2-krat in na C_{max} ni imel vpliva. Ritonavir (500 ali 600 mg dvakrat na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 32 % in C_{max} zmanjšala za 30 %.

Induktorji citokroma P450

Antagonisti receptorja za endotelin –1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrat na dan), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni sočasni uporabi sistemsko biološko uporabnost tadalafila (40 mg enkrat na dan) zmanjšal za 42 % in C_{max} za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na biološko uporabnost (AUC in C_{max}) bosentana in njegovih metabolitov.

Varnost in učinkovitost kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 nista bili preučevani.

Antimikrobna zdravila (npr. rifampicin)

Induktor CYP3A4, rifampicin (600 mg na dan), je zmanjšal AUC tadalafila za 88 % in C_{max} za 46 % v primerjavi z vrednostmi AUC in C_{max} za sam tadalafil (10 mg).

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

V kliničnih preskušanjih so ugotovili, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Ta interakcija je trajala več kot 24 ur, 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila pa je ni bilo več mogoče zaslediti. Dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Antihipertenzivne učinkovine (vključno z antagonisti kalcijevih kanalčkov)

Sočasno jemanje doksazocina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (5 mg na dan in 20 mg v enkratnem odmerku) znatno poveča učinek zniževanja krvnega tlaka tega zaviralca adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s sinkopo. Omenjena kombinacija zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah interakcij, ki so jih na majhnem številu zdravih prostovoljcev opravili z alfuzocinom ali tamsulozinom, o teh učinkih niso poročali.

V študijah klinične farmakologije so preiskovali zmožnost tadalafila (10 mg in 20 mg), da okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil; kot monoterapija in kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemale antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazocina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih preskušanjih so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Ko so v študiji klinične farmakologije tadalafil v odmerku 10 mg dajali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), do farmakokinetičnih interakcij ni prišlo. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše zvišanje srčne frekvence (za 3,5 utripa na minuto).

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na biološko uporabnost (AUC) S-varfarina ali R-varfarina (substrat CYP2C9), prav tako pa tadalafil ni vplival na spremembe protrombinskega časa, povzročene z varfarinom.

Acetilsalicilna kislina

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni okrepil podaljšanja časa krvavitve, povzročenega z acetilsalicilno kislino.

Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg enkrat na dan) ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Peroralni kontraceptivi

V stanju dinamičnega ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat na dan) biološko uporabnost (AUC) etinilestradiola zvišal za 26 % in C_{max} za 70 % v primerjavi z jemanjem peroralnega kontraceptiva s placebom. Tadalafil ni imel statistično značilnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je do učinka na etinilestradiol prišlo zato, ker tadalafil zavira sulfatizacijo v prebavilih. Klinična pomembnost tega je negotova.

Terbutalin

Podobno povečanje AUC in C_{max} kot pri etinilestradiolu lahko pričakujemo tudi pri peroralnem dajanju terbutalina, verjetno zato, ker tadalafil zavira sulfatizacijo v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

Alkohol

Sočasno jemanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola. Prav tako niso opazili sprememb koncentracij tadalafila ob sočasnem jemanju z alkoholom. Tadalafil (20 mg) ni povečal srednjega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Tadalafil (10 mg) ni okreplil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Pediatrična populacija

Študije interakcij so izvedli le pri odraslih.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ocene navideznega očistka (CL/F) in vpliva bosentana na CL/F pri pediatričnih bolnikih podobne kot pri odraslih bolnikih s PAH. Za tadalafil ob uporabi bosentana ni potrebna prilagoditev odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tadalafila pri ženskah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov zvezi z nosečnostjo, embrio/fetalnega razvojem, porodom ali postnatalnim razvojem (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi tadalafila med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tadalafila v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Tadalafila se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri psih so bili opaženi učinki, ki morda kažejo na zmanjšanje plodnosti. Dve sledeči klinični preskušnji sta pokazali, da takšnega učinka pri ljudeh ni, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšanje koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tadalafil ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah, ki so prejemale placebo in tadalafil v kliničnih preskušanjih podobne, naj bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev preverijo, kako se odzovejo na tadalafil.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in ki so se pojavili pri ≥ 10 % bolnikov, ki so se zdravili s 40 mg tadalafila na dan, so bili glavobol, navzea, bolečina v hrbtu, dispepsija, zardevanje, mialgija, nazofaringitis in bolečina v udih. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni in večinoma blagi do zmerni. Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih nad 75 let so omejeni.

V ključni, s placebom kontrolirani študiji tadalafila za zdravljenje PAH je tadalafil v odmerkih od 2,5 mg do 40 mg enkrat na dan dobivalo skupno 323 bolnikov, 82 bolnikov je dobivalo placebo. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prenehanja zaradi neželenih učinkov je bila nizka (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tristo sedeminpetdeset (357) bolnikov, ki so dokončali to ključno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke 20 mg in 40 mg enkrat na dan.

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, o katerih so poročali med s placebom kontroliranim kliničnim preskušanjem, pri bolnikih s PAH, zdravljenih s tadalafilom. V preglednico so vključeni tudi nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in/ali v obdobju trženja tadalafila za zdravljenje moške erektilne disfunkcije. Pogostnost teh učinkov je označena ali kot pogostnost »neznana«, saj se pogostnosti pri bolnikih s PAH ne more oceniti na osnovi podatkov, ki so na voljo, ali kot pogostnost na osnovi podatkov kliničnega preskušanja iz ključne, s placebom kontrolirane študije tadalafila.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
	preobčutljivostne reakcije ⁵			angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol ⁶	sinkopa, migrena ⁵	epileptični napadi ⁵ , tranzitorna amnezija ⁵		možganska kap ² (vključno s krvavitvami)
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja, centralna serozna horioretinopatija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije ^{2,5}	nenadna srčna smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5}		nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt ²
<i>Žilne bolezni</i>				
zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
nazofaringitis (vključno s nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea, dispepsija (vključno z bolečino/nelagodjem v trebuhu ³)	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj	koprivnica ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		Stevens-Johnsonov sindrom, eksofoliativni dermatitis

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ¹
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
<i>Bolezni sečil</i>				
		hematurija		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	podaljšano krvavenje iz maternice ⁴	priapizem ⁵ , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšana erekcija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	otečen obraz, bolečina v prsnem košu ²			

¹ O dogodkih v preskušanjih za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in jih iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnega preskušanja o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

² Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.

³ Dejanski izrazi po MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.

⁴ Klinični izrazi (ne po MedDRA) vključujejo poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoreja, metroragija, menometroragija in vaginalna krvavitev.

⁵ Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnega preskušanja o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom kontrolirani študiji tadalafila.

⁶ Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če bolnik nadaljuje z zdravljenjem.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) je bilo s tadalafilom zdravljenih 51 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2,5 do 17 let. Skupaj 391 pediatričnih bolnikov s PAH, od novorojenčka do starosti < 18 let, je bilo zdravljenih s tadalafilom v opazovalni študiji v obdobju trženja (H6D-JE-TD01). Po dajanju tadalafila so bili pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih. Zaradi razlik v zasnovi študije, velikosti vzorca, spolu, starostnem razponu in odmerkih so ugotovitve o varnosti iz teh preskušanj v nadaljevanju podrobno opisane ločeno.

S placebo nadzorovana klinična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D-MC-LVHV)

V randomizirani, s placebo nadzorovani študiji pri 35 bolnikih s PAH, starih od 6,2 do 17,9 let (mediana starost 14,2 leta), je bilo skupno 17 bolnikov 24 tednov enkrat na dan zdravljenih tadalafilom 20 mg (kohorta s srednjo telesno maso, ≥ 25 kg do < 40 kg) ali 40 mg (kohorta z višjo telesno maso, ≥ 40 kg), 18 bolnikov pa je bilo zdravljenih s placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih, zdravljenih s tadalafilom, so bili glavobol (29,4 %), okužba zgornjih dihal in influenza (vsak po 17,6 %) ter artralgijska in epistaksa (vsak po 11,8 %). O smrtnih primerih ali resnih neželenih učinkih niso poročali. Od 35 pediatričnih bolnikov, zdravljenih v kratkoročni, s placebo nadzorovani študiji, jih je 32 vstopilo v 24-mesečno dolgoročno odprto podaljšano študijo, spremljanje pa je zaključilo 26 bolnikov. Novih varnostnih signalov niso opazili.

Nenadzorovana farmakokinetična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D MC LVIG)

V pediatrični študiji z več naraščajočimi odmerki je 19 bolnikov z mediano starostjo 10,9 leta [razpon 2,5 – 17 let] prejelo tadalafil enkrat na dan, pri čemer je odprto zdravljenje trajalo 10 tednov (prvo obdobje) in v podaljšani študiji do nadaljnjih 24 mesecev (drugo obdobje). O resnih neželenih učinkih je poročalo 8 bolnikov (42,1 %). To so bili pljučna hipertenzija (21,0 %), virusna okužba (10,5 %) in srčno popuščanje, gastritis, pireksija, sladkorna bolezen tipa 1, vročinski krči, presinkopa, epileptični napadi ter cista na jajčnikih (vsak po 5,3 %). Zaradi neželenih učinkov zdravljenje ni bilo prekinjeno pri nobenem bolniku. O neželenih dogodkih zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events) so poročali pri 18 bolnikih (94,7 %), najpogostejši TEAE (pojavili so se pri ≥ 5 bolnikih) pa so bili

glavobol, pireksija, virusna okužba zgornjih dihalnih poti in bruhanje. Poročali so o dveh smrtnih primerih.

Študija v obdobju trženja pri pediatričnih bolnikih (H6D-JE-TD01)

Podatki o varnosti so bili zbrani v opazovalni študiji v obdobju trženja na Japonskem, ki je vključevala 391 pediatričnih bolnikov s PAH (obdobje opazovanja je trajalo največ 2 leti). Povprečna starost bolnikov v študiji je bila $5,7 \pm 5,3$ leta, od tega 79 bolnikov, starih < 1 leto, 41 bolnikov, starih od 1 do < 2 leti, 122 bolnikov, starih od 2 do 6 let, 110 bolnikov, starih od 7 do 14 let, in 39 bolnikov, starih od 15 do 17 let. O neželenih učinkih so poročali pri 123 bolnikih (31,5 %). Pogostnost neželenih učinkov (≥ 5 bolnikov) je bila pljučna hipertenzija (3,6 %), glavobol (2,8 %), srčno popuščanje in zmanjšano število trombocitov (vsak po 2,0 %), epistaksa in okužba zgornjih dihal (vsak po 1,8 %), bronhitis, diareja in nenormalno delovanje jeter (vsak po 1,5 %) ter gastroenteritis, gastroenteropatija z izgubo beljakovin in povečana aspartat aminotransferaza (vsak po 1,3 %). Pojavnost resnosti neželenih učinkov je bila 12,0 % (≥ 3 bolniki), vključno s pljučno hipertenzijo (3,6 %), srčnim popuščanjem (1,5 %) in pljučnico (0,8 %). Poročali so o 16 smrtnih primerih (4,1 %); nobeden ni bil povezan s tadalafilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratne odmerke do 500 mg so dajali zdravim posameznikom, večkratne dnevne odmerke do 100 mg pa so dajali bolnikom z erektilno disfunkcijo. Neželeni učinki so bili podobni tistim, opaženim pri manjših odmerkih.

V primerih prevelikega odmerjanja po potrebi uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafila zanemarljiv vpliv.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, Oznaka ATC: G04BE08.

Mehanizem delovanja

Tadalafil je močan in selektiven zaviralec PDE5; encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP). Pljučna arterijska hipertenzija je povezana z okvarjenim sproščanjem dušikovega oksida iz žilnega endotelija, kar vodi do zmanjšanja koncentracije cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega žilja. PDE5 je poglavitna fosfodiesteraza v pljučnem žilju. Zaviranje PDE5 s tadalofilom zviša koncentracijo cGMP, kar povroči sproščanje gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v

mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

Pljučna arterijska hipertenzija pri odraslih

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija je bila opravljena pri 405 bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo. Dovoljena osnovna terapija je vključevala bosentan (stabilen vzdrževalni odmerek do 125 mg dvakrat na dan), kronično antikoagulantno zdravljenje, digoksin, diuretičke in kisik. Več kot polovica (53,3 %) bolnikov v študiji je sočasno prejela zdravljenje s bosentanom.

Bolnike so randomizirali v eno od petih skupin zdravljenja: (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila ali placebo). Bolniki so bili stari vsaj 12 let in so imeli diagnozo PAH, ki je bila idiopatska, povezana z vaskularno sistemsko boleznijo vezivnega tkiva, povezana z uporabo anoreksigena, povezana z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), povezana z atrijskim septalnim defektom ali pa v povezavi s kirurško popravo kongenitalnega sistemsko-pljučnega šanta, ki je bila opravljena pred ne manj kot enim letom (npr. ventrikularni septalni defekt, *patent ductus arteriosus*). Srednja starost bolnikov je bila 54 let (od 14 do 90 let), večina je bila kavkaške rase (80,5 %) in ženskega spola (78,3 %). Etiologija pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je bila po večini idiopatska (61,0 %) in povezana z vaskularno sistemsko boleznijo veziva (23,5 %). Večina bolnikov je bila v funkcijskem razredu III (65,2 %) ali II (32,1 %) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Povprečna izhodiščna vrednost, dosežena na 6-minutnem testu hoje (6MWD - 6-minute walk distance), ob začetku študije, je bila 343,6 metrov.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnim testom hoje (6MWD), od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafila 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti; za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo 26 metrov. ($p = 0,0004$; 95 % interval zaupanja: 9,5; 44,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15,2; 50,3). Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 8 tednih zdravljenja. Signifikantno izboljšanje ($p < 0,01$) pri 6MWD je bilo vidno v 12. tednu, ko je bilo bolnikom naročeno, naj počakajo z jemanjem naslednjega odmerka preučevanega zdravila, da bi se ugotovila koncentracija učinkovine tik pred naslednjim odmerkom. V večini primerov so bili rezultati med različnimi podskupinami glede na starost, spol, etiologijo PAH in začetni funkcijski razred po razvrstitvi SZO ter 6MWD skladni. Za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo pri bolnikih, ki so prejeli tadalafila 40 mg sočasno z bosentanom ($n = 39$), 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % interval zaupanja: -7,1; 43,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 23 metrov, 95 % interval zaupanja: -2,4; 47,8) in pri bolnikih, ki so prejeli samo 40 mg tadalafila ($n = 37$), 39 metrov ($p < 0,01$; 95 % interval zaupanja: 13,0; 66,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 44 metrov, 95 % interval zaupanja: 19,7; 69,0).

Delež bolnikov z izboljšanjem v funkcijskem razredu po razvrstitvi po SZO do 16. tedna je bil pri skupinah, ki so jemale tadalafil in placebo, podoben (23 % in 21 %). Pogostnost kliničnega poslabšanja do 16. tedna je bila nižja pri bolnikih, ki so dobivali 40 mg tadalafila (5 %; 4 od 79 bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (16 %; 13 od 82 bolnikov). Spremembe v rezultatu dispneje po Borgu so bile majhne in nepomembne, tako pri placebu kot pri 40 mg tadalafila.

Dodatno se je izboljšanje pri 40 mg tadalafila v primerjavi s placebom pokazalo tudi v naslednjih domenah SF-36: fizično funkcioniranje, fizična vloga, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje, vitalnosti in socialna funkcija. V dveh domenah SF-36, čustvena vloga in duševno zdravje, izboljšanja niso opazili. Izboljšanje pri uporabi 40 mg tadalafila v primerjavi s placebom so opazili na lestvici EuroQol (EQ-5D), ki je ameriška in britanska lestvica za oceno mobilnosti, samooskrbe, običajnih aktivnosti, bolečine/nelagodja in anksioznosti/depresije na vizualni analogni lestvici.

Srčno-pljučni pretok krvi je bil izmerjen pri 93 bolnikih. Tadalafil v odmerku 40 mg je povečal srčni iztok (0,6 L/min) in zmanjšal tlak v pljučni arteriji (-4,3 mm Hg) ter pljučni žilni upor (-0,29 dyn.s/cm⁵) v primerjavi z osnovnim stanjem ($p < 0,05$). Vendar so post-hoc analize pokazale, da

se vrednosti parametrov srčno-pljučnega pretoka glede na osnovno vrednost pri skupini, ki se je zdravila s 40 mg tadalafila, v primerjavi s placebom niso pomembno razlikovale.

Dolgotrajno zdravljenje

357 bolnikov iz s placebom kontrolirane študije je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Od teh se je 311 bolnikov s tadalofilom zdravilo najmanj 6 mesecev, 293 pa 1 leto (mediana izpostavljenost je bila 365 dni, razpon od 2 dni do 415 dni). Pri bolnikih, pri katerih so bili podatki na voljo, je bilo preživetje po enem letu 96,4 %. Poleg tega sta bila 6MWD in funkcijski razred po razvrstitvi SZO pri bolnikih, ki so se zdravili 1 leto, stabilna.

Tadalafil v odmerku 20 mg, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom ni povzročil pomembne razlike sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka leže (povprečni maksimalni padec 1,6 mm Hg oziroma 0,8 mm Hg), sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka stoje (povprečni maksimalni padec 0,2 mm Hg oziroma 4,6 mm Hg) ter nobene pomembne spremembe srčne frekvenca.

V študiji ugotavljanja učinkov tadalafila na vid z uporabo Farnsworth-Munsellovega testa s 100 odtenki niso zaznali nobene okvare razlikovanja barv (modro/zeleno). Ta ugotovitev je v skladu z nizko afiniteto tadalafila za PDE6 v primerjavi s PDE5. V vseh kliničnih preskušanjih so bila poročila o spremembah barvnega vida redka (< 0,1 %).

Pri moških so izvedli tri preskušanja za ugotavljanje možnega učinka tadalafila v odmerku 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija), ki so ga dajali na dan, na spermatogenezo. V dveh od teh preskušanj zdravljenja s tadalofilom so opazili zmanjšanje števila semenčic in koncentracije sperme, kar je klinično verjetno nepomembno. Ti učinki niso bili povezani s spremembami drugih parametrov, kot na primer gibljivost, morfologija in FSH.

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih

Skupno 35 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 6 do < 18 let, je bilo zdravljenih v dvoperiodni študiji dodajanja (poleg bolnikovega trenutnega antagonista endotelinskih receptorjev) (H6D-MC-LVHV) za oceno učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike tadalafila. V 6-mesečnem dvojno slepem obdobju (prvo obdobje) je 17 bolnikov prejelo tadalafil, 18 bolnikov pa placebo.

Odmerek tadalafila je bil izbran na podlagi bolnikove telesne mase ob presejalnem obisku. Večina bolnikov (25 [71,4 %]) je tehtala ≥ 40 kg in je prejela 40 mg tadalafila, preostali (10 [28,6 %]) pa so tehtali ≥ 25 kg do < 40 kg in so prejeli odmerek 20 mg. V tej študiji je bilo 16 bolnikov moškega in 19 ženskega spola; mediana starost celotne populacije je bila 14,2 leta (razpon od 6,2 do 17,9 leta). V študijo ni bil vključen noben bolnik, star < 6 let. Etiologija pljučne arterijske hipertenzije je bila večinoma IPAHA (74,3 %) in PAH, povezana z vztrajajočo ali ponavljajočo se pljučno hipertenzijo po popravilu prirojenega sistemske-pljučnega spoja (25,7 %). Večina bolnikov je bila v funkcionalnem razredu II po razvrstitvi po SZO (80 %).

Glavni cilj prvega obdobja je bil oceniti učinkovitost tadalafila v primerjavi s placebom pri izboljšanju 6MWD od izhodiščne vrednosti do 24. tedna, kar je bilo ocenjeno pri bolnikih, starih od ≥ 6 do < 18 let, ki so bili razvojno sposobni opraviti test 6MW. Pri primarni analizi (MMRM) je bilo povprečje po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka; SN) spremembe 6MWD od izhodišča do 24. tedna 60 (SN: 20,4) metrov za tadalafil in 37 (SN: 20,8) metrov za placebo.

Poleg tega je bil pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od ≥ 2 do < 18 let, za napovedovanje 6MWD na podlagi pediatrične izpostavljenosti po dnevni odmerki 20 ali 40 mg, ocenjene z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela in uveljavljenega modela izpostavljenost-odziv (ER - exposure-response) za odrasle, uporabljen model ER (H6D-MC-LVGY). Model je pokazal podobnost odziva med modelno napovedanim in dejansko opaženim 6MWD pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do < 18 let, iz študije H6D-MC-LVHV.

V prvem obdobju ni bilo potrjenih primerov kliničnega poslabšanja v nobeni od skupin zdravljenja. Delež bolnikov z izboljšanjem funkcionalnega razreda SZO od izhodiščne vrednosti do 24. tedna je bil 40 % v skupini s tadalafilom v primerjavi z 20 % v skupini s placebom. Poleg tega je bil pozitiven trend potencialne učinkovitosti v skupini s tadalafilom v primerjavi s skupino s placebom opazen tudi pri meritvah, kot so NT-Pro-BNP (razlika v zdravljenju: -127,4, 95 % interval zaupanja, -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (TAPSE: razlika v zdravljenju 0,43, 95 % interval zaupanja, 0,14 do 0,71; EI levega prekata - sistolični: razlika v zdravljenju -0,40, 95 % interval zaupanja, -0,87 do 0,07; EI levega prekata - diastolični: razlika v zdravljenju -0,17, 95 % interval zaupanja, -0,43 do 0,09; 2 bolnika s perikardialnim izlivom iz skupine s placebom in nobeden iz skupine s tadalafilom) in CGI-I (izboljšanje pri tadalafilu 64,3 %, placebo 46,7 %).

Podatki o dolgoročnem podaljšanju

Skupno 32 bolnikov iz s placebom nadzorovane študije (H6D-MC-LVHV) je vstopilo v odprto dvoletno podaljšano obdobje (drugo obdobje), v katerem so vsi bolniki prejeli tadalafil v ustreznem odmerku glede na telesno maso. Primarni cilj drugega obdobja je bil oceniti dolgoročno varnost tadalafila.

Spremljanje je končalo 26 bolnikov, pri katerih niso opazili nobenih novih varnostnih signalov. Do kliničnega poslabšanja je prišlo pri 5 bolnikih; pri 1 se je na novo pojavila sinkopa, pri 2 se je povečal odmerek antagonistov endotelinskih receptorjev, pri 1 je bilo dodano novo sočasno zdravljenje, specifično za PAH, 1 pa je bil hospitaliziran zaradi napredovanja PAH. Funkcionalni razred po razvrstitvi po SZO se je pri večini bolnikov ob koncu drugega obdobja ohranil ali izboljšal.

Farmakodinamični učinki pri otrocih, starih < 6 let

Zaradi omejene razpoložljivosti farmakodinamičnih meritev in pomanjkanja primerne in odobrenega kliničnega opazovanega dogodka pri otrocih, mlajših od 6 let, se učinkovitost pri tej populaciji ekstrapolira na podlagi primerjave izpostavljenosti z razponom učinkovitih odmerkov za odrasle.

Odmerjanje in učinkovitost tadalafila nista bila določena za otroke, mlajše od 2 let.

Duchennova mišična distrofija

S pediatričnimi bolniki z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) so opravili eno samo študijo, v kateri niso opazili nobenih dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili s 331 fanti, starimi od 7 do 14 let, ki so imeli DMD in so prejeli sočasno zdravljenje s kortikosteroidi. Študija je vključevala 48-tedensko dvojno slepo obdobje, v katerem so bili bolniki randomizirani v skupine, ki so vsakodnevno prejemale tadalafil v odmerku 0,3 mg/kg, tadalafil v odmerku 0,6 mg/kg ali placebo. Tadalafil ni pokazal učinkovitosti pri upočasnjevanju upada sposobnosti hoje, ki so jo merili s primarnim opazovanim dogodkom – razdaljo, prehojeno v 6 minutah (6MWD): povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS - least squares) 6MWD v 48. tednu je v skupini s placebom znašala -51,0 metra (m), v primerjavi z -64,7 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) in -59,1 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Poleg tega nobena sekundarna analiza podatkov v tej študiji ni pokazala dokazov o učinkovitosti. Skupni rezultati o varnosti so bili v tej študiji na splošno skladni z znanim varnostnim profilom tadalafila in z neželenimi učinki, pričakovanimi v pediatrični populaciji z DMD, ki prejema kortikosteroide.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije so pokazale, da sta tableta in peroralna suspenzija tadalafila bioekvivalentni glede na AUC(0- ∞) na tešče. T_{max} peroralne suspenzije nastopi približno 1 uro kasneje kot pri tabletah, vendar se razlika ni štela za klinično pomembno. Medtem ko se tablete lahko jemljejo s hrano ali brez nje, je treba peroralno suspenzijo jemati na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem.

Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) je dosežena ob medianem času 4 ure po odmerjanju. Farmakokinetične študije so pokazale, da so tadalafil tablete in peroralna suspenzija bioekvivalentne glede na AUC(0- ∞). Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije filmsko obloženih tablet tadalafila, se lahko tadalafil tablete vzame s hrano ali brez nje. Vpliv hrane na hitrost in obseg absorpcije tadalafila v peroralni suspenziji ni bil raziskan, zato je treba suspenzijo tadalafila vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije. Pri otrocih so tadalafil v kliničnih preskušanjih in študijah v obdobju trženja odmerjali ne glede na hrano, pri čemer ni bilo nobenih pomislekov glede varnosti.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94% tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine.

Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP), izoobliko 3A4. Poglavitni cirkulirajoči presnovek je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13 000-krat manj učinkovit kot tadalafil za PDE5. Zato ne pričakujemo, da bi bil pri opazovanih koncentracijah presnovka klinično dejaven.

Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih osebah 3,4 l/h, povprečni končni razpolovni čas pa 16 ur. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa z urinom (približno 36 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih od 20 mg do 40 mg so opazili manj sorazmerno rast. Stanje dinamičnega ravnovesja je pri odmerkih od 20 mg do 40 mg z odmerjanjem enkrat na dan doseženo v petih dneh, biološka uporabnost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki se sočasno niso zdravili z bosentanom, je bila povprečna izpostavljenost tadalafilu v stanju dinamičnega ravnovesja po prejetju odmerka 40 mg za 26 % višja v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri vrednostih C_{max} ni prišlo so klinično pomembnih razlik v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Rezultati kažejo na nižji očistek tadalafila pri bolnikih s pljučno hipertenzijo v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafil, kar je po odmerku 10 mg povzročilo 25 % višjo izpostavljenost (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne zahteva prilagoditve odmerka.

Okvara ledvic

V študijah klinične farmakologije z uporabo enkratnega odmerka tadalafil (5 mg do 20 mg) se je izpostavitve (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ter pri osebah z ledvičnim popuščanjem v zadnjem stadiju v programu dialize približno podvojila. Pri bolnikih v programu hemodialize je bila C_{max} 41 % višja kot opažana pri zdravih osebah.

Hemodializa zanemarljivo prispeva k izločanju tadalafil.

Zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC) tadalafil, malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, se uporaba tadalafil pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča.

Okvara jeter

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. O varnosti tadalafil pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) obstajajo le omejeni klinični podatki. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafil, večjih od 10 mg, bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ni.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso opravljali, zato uporaba tadalafil pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Izpostavljenost tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % nižja kot vrednost AUC za zdrave osebe po dajanju odmerka 10 mg. Ta razlika v izpostavljenosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

Rasa

Farmakokinetične študije so vključevale osebe in bolnike različnih etničnih skupin; opazili niso nobenih razlik v izpostavljenosti tadalafilu. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Spol

Pri zdravih moških in ženskah po dajanju enkratnega in večkratnega odmerka tadalafil klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti niso opazili. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkov 36 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2 do < 18 let, telesna masa ni vplivala na očistek tadalafil; so vrednosti AUC v vseh skupinah pediatričnih bolnikov, razdeljenih glede na telesno maso, podobne kot pri odraslih bolnikih pri enakem odmerku. Pokazalo se je, da je telesna masa napovedni dejavnik največje izpostavljenosti pri otrocih; zaradi tega vpliva telesne mase je odmerek 20 mg na dan za pediatrične bolnike, stare ≥ 2 leti in težke < 40 kg, C_{max} pa naj bi bil podoben kot pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo ≥ 40 kg in jemljejo 40 mg na dan. T_{max} tablete je bil ocenjen na približno 4 ure in je bil neodvisen od telesne mase. Vrednosti razpolovnega časa tadalafil so bile ocenjene v razponu od 13,6 do 24,2 ure za razpon od 10 do 80 kg telesne mase in niso pokazale klinično pomembnih razlik.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih preskušanj farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, ni bilo dokazov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila AUC za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-kratna AUC človeka pri 20 mg odmerku.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. Pri psih, ki so dnevno prejemali tadalafil 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavljenost [razpon 3,7–18,6], kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitela semenskih cevč, kar je pri nekaterih psih povzročilo zmanjšanje spermatogeneze. Glejte tudi poglavje 5.1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon (K-25)
natrijev lavrilsulfat
poloksamer 188
laktoza, brezvodna
mikrokristalna celuloza (PH 101)
natrijev karmelozat, premreženi
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (2910/15 mPa s) (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVdC-alu pretisni omoti v škatlah s po 28 ali 56 filmsko obloženimi tabletami.

PVC/PE/PVdC-alu perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v škatlah s po 28 x 1 ali 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. januar 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 09. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Madžarska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Talmanco 20 mg filmsko obložene tablete
tadalafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Talmanco 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Talmanco 20 mg filmsko obložene tablete
tadalafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Talmanco 20 mg filmsko obložene tablete tadalafil

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Talmanco in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talmanco
3. Kako jemati zdravilo Talmanco
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Talmanco
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Talmanco in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Talmanco vsebuje učinkovino tadalafil.

Zdravilo Talmanco je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in več.

Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), ki delujejo tako, da pomagajo pri sproščanju (širjenju) krvnih žil okoli pljuč, kar izboljša pretok krvi v pljuča. Posledica je izboljšanje sposobnosti za telesno aktivnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Talmanco

Ne jemljite zdravila Talmanco, če:

- ste alergični na tadalafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- jemljete kakršno koli obliko nitrata, kot je amil nitrit, ki se uporabljajo pri zdravljenju bolečine za prsnico. Za tadalafil je bilo namreč ugotovljeno, da učinke teh zdravil poveča. Če jemljete kako obliko nitrata ali o tem niste prepričani, povejte zdravniku,
- ste kadar koli izgubili vid - stanje, ki je opisano kot "očesna kap" (NAION-neararteritična anteriorna ishemična optična nevropatija),
- ste v zadnjih treh mesecih preboleli srčni infarkt,
- imate nizek krvni tlak,
- jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega pljučnega tlaka v pljučih) in kronične trombembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Talmanco, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate:

- poleg pljučne hipertenzije še kakšno drugo težavo s srcem,
- težave s krvnim tlakom,

- katero koli dedno očesno bolezen,
- nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo),
- rakavo obolenje kostnega mozga (multipli mielom),
- rak krvnih celic (levkemijo),
- deformacijo spolnega uda ali neželene ali podaljšane erekcije, ki trajajo več kot 4 ure,
- resne težave z jetri,
- resne težave z ledvicami.

Če med jemanjem zdravila Talmanco doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida ali če imate popačen, nejasen vid, prenehajte jemati zdravilo Talmanco in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tadalafil, so opazili poslabšanje ali nenadno izgubo sluha. Čeprav ni znano, ali je ta dogodek neposredno povezan s tadalafilom, se morate v primeru poslabšanja ali nenadne izgube sluha takoj obrniti na zdravnika.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne priporoča za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri otrocih, mlajših od 2 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Talmanco

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če se zdravite z nitrati, teh tablet NE jemljite.

Zdravilo Talmanco lahko vpliva na nekatera zdravila ali pa lahko zdravila vplivajo na delovanje zdravila Talmanco. Povejte zdravniku ali farmacevtu, če že jemljete:

- bosentan (drugo zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije),
- nitrate (za zdravljenje bolečine v prsnem košu)
- antagonist adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato,
- riociguat,
- rifampicin (za zdravljenje bakterijskih okužbe),
- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužbe),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV),
- tablete za erektilno disfunkcijo (zaviralce PDE5).

Zdravilo Talmanco skupaj z alkoholom

Pitje alkohola lahko začasno zniža vaš krvni tlak. Če ste vzeli ali nameravate vzeti zdravilo Talmanco, se izogibajte prekomernemu pitju (več kot 5 enot alkohola), saj lahko to vpliva na tveganje za omotico pri vstajanju.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, tega zdravila ne uporabljajte, razen če je to nujno potrebno in ste se o tem pogovorili z zdravnikom.

Med jemanjem tablet ne dojite, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko. Če ste noseči ali dojite, se po nasvet o uporabi katerega koli zdravila obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Ko so zdravilo dajali psom, so opazili zmanjšano nastajanje sperme v modih. Zmanjšanje koncentracije sperme so opazili tudi pri nekaterih moških. Mala verjetno je, da bi ti učinki povzročili zmanjšanje plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poročali so o omotici. Pred vožnjo ali upravljanjem strojev skrbno preverite, kako reagirate na to zdravilo.

Zdravilo Talmanco vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Talmanco

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Talmanco je na voljo kot 20 mg tableta. Tableto pogoltnite celo, z nekaj vode. Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pljučna arterijska hipertenzija pri odraslih

Običajni odmerek sta dve 20 mg tableti enkrat na dan. Obe tableti vzemite ob istem času, eno za drugo. Če imate blage ali zmerne težave z delovanjem jeter ali ledvic vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete le eno 20 mg tableto na dan.

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih (starost 2 leti in več) s telesno maso vsaj 40 kg

Priporočeni odmerek sta dve 20 mg tableti enkrat na dan. Obe tableti vzemite ob istem času, eno za drugo. Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami, vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete le eno 20 mg tableto na dan.

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih (starost 2 leti in več) s telesno maso manj kot 40 kg

Priporočeni odmerek je ena 20 mg tableta enkrat na dan. Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami, vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete 10 mg enkrat na dan.

Druge oblike tega zdravila so morda primernejše za otroke; vprašajte zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Talmanco, kot bi smeli

Če vi ali kdor koli drug zaužije več tablet, kot bi morali, to takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico. S sabo vzemite zdravilo ali njegovo ovojnino. Lahko se pojavijo kateri koli neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Talmanco

Odmerek vzemite čim prej, ko se spomnite, če je minilo manj kot 8 ur, odkar bi morali vzeti svoj odmerek. NE vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Talmanco

Zdravila ne prenehajte jemati, razen , če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blage do zmerne narave.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije, vključno s kožnimi izpuščaji
- bolečina v prsih – ne uporabljajte nitratov, ampak poiščite zdravniško pomoč

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- priapizem, podaljšana in morda boleča erekcija po jemanju tega zdravila. Če dobite takšno erekcijo, ki traja neprestano več kot 4 ure, nemudoma obvestite zdravnika.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nenadna izguba vida.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- popačen, nejasen, zamegljen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida.

Poročali so o tudi o drugih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- zardevanje, nosna in sinusna kongestija (zamašen nos),
- siljenje na bruhanje, slaba prebava (vključno z bolečino in nelagodjem v trebuhu),
- bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu in bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zamegljen vid,
- nizek krvni tlak,
- krvavitev iz nosu,
- bruhanje,
- povečano ali nenormalno krvavenje iz maternice,
- otekanje obraza,
- kislinski refluks,
- migrena,
- neenakomerno bitje srca,
- omedlevica.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- epileptični napadi,
- prehodna izguba spomina,
- koprivnica,
- prekomerno potenje,
- krvavitev iz penisa,
- prisotnost krvi v spermi in/ali v urinu,
- zvišan krvni tlak,
- hitro bitje srca,
- nenadna srčna smrt,
- zvonjenje v ušesih.

Zaviralci PDE5 se uporabljajo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije pri moških. **Redko** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- delna, začasna ali stalna izguba vida na eno ali obe oči in resna alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza ali grla. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali pri moških, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije. Teh učinkov v kliničnih preskušanjih za pljučno arterijsko hipertenzijo niso opazili, zato je pogostnost **neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- otekanje vek, bolečina v očesu, rdeče oči, srčni infarkt in možganska kap

Pri moških, ki so jemali tadalafil, so poročali o nekaterih dodatnih redkih neželenih učinkih, ki jih niso opazili v kliničnih preskušanjih. Ti vključujejo:

- popačen, nejasen, zamegljen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida (pojavi se z neznano pogostnostjo).

Večina, a ne vsi moški, pri katerih so poročali o hitrem bitju srca, neenakomernem bitju srca, srčnem infarktu, možganski kapi in nenadni srčni smrti, so imeli težave s srcem že pred jemanjem tadalafila. Ni možno ugotoviti, ali so bili ti učinki neposredno povezani s tadalafilom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Talmanco

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Talmanco

- Učinkovina je tadalafil. Ena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.
- Druge sestavine zdravila so: povidon, natrijev lavrilsulfat, poloksamer 188, brezvodna laktoza (glejte poglavje 2 'Zdravilo Talmanco vsebuje laktozo in natrij'), mikrokristalna celuloza (PH 101), premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje: laktozo monohidrat (glejte poglavje 2 'Zdravilo Talmanco vsebuje laktozo in natrij'), hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171) in triacetin.

Izgled zdravila Talmanco in vsebina pakiranja

Zdravilo Talmanco so bele, okrogle, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjenim znakom "M" na eni strani ter znakom "TA20" na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih s po 28 ali 56 tabletami in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki s po 28 x 1 ali 56 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Madžarska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: +32(0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Substipharma
Tél: +33 1 43181300

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>