

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TADALAFIL/FLEXMED 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 68 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χρώματος λευκού έως υπόλευκου, σχήματος αμυγδάλου, διαστάσεων 8,10 mm x 4,80 mm, με την ένδειξη T 5 στην μία όψη και χωρίς ένδειξη στην άλλη όψη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες.

Για να είναι αποτελεσματική η ταδαλαφίλη στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, απαιτείται να υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

Για τη θεραπεία των σημείων και των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ενήλικες άνδρες.

Το TADALAFIL/FLEXMED δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Στυτική δυσλειτουργία σε ενήλικες άνδρες*

Γενικά, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg που λαμβάνεται πριν την προβλεπόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και με ή χωρίς τροφή.

Σε εκείνους τους ασθενείς, όπου η δόση των 10 mg ταδαλαφίλης δεν επιφέρει ικανοποιητικό αποτέλεσμα, η δόση των 20 mg μπορεί να χορηγηθεί. Μπορεί να ληφθεί τουλάχιστον 30 λεπτά πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Η μέγιστη συχνότητα λήψης του φαρμάκου είναι μία φορά την ημέρα.

Η ταδαλαφίλη 10 mg και 20 mg προορίζεται για λήψη πριν την προβλεπόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και δεν συνιστάται για συνεχή καθημερινή χορήγηση.

Στους ασθενείς που προσδοκούν μια συχνή χρήση του TADALAFIL/FLEXMED (π.χ., τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα), ένα καθημερινό θεραπευτικό σχήμα με τις χαμηλότερες δόσεις TADALAFIL/FLEXMED μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλο, βασιζόμενο στην επιλογή του ασθενή και

τη σύσταση του θεράποντα ιατρού.

Στους ασθενείς αυτούς η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως που λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε 2,5 mg ημερησίως ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενή στη θεραπεία.

Η καταλληλότητα της συνεχόμενης χρήσης του καθημερινού θεραπευτικού σχήματος πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά.

#### *Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη σε ενήλικες άνδρες*

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg που λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ή χωρίς τροφή. Για τους ενήλικες άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία τόσο για καλοήγη υπερπλασία του προστάτη όσο και για στυτική δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg που λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Οι ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν την ταδαλαφίλη 5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο μιας εναλλακτικής θεραπείας καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης 2,5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι άνδρες*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Άνδρες με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10 mg για την κατ' επίκληση αγωγή.

Η καθημερινή χορήγηση ταδαλαφίλης 2,5 mg ή 5 mg τόσο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας όσο και για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Άνδρες με ηπατική δυσλειτουργία*

Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με κατ' επίκληση χρήση TADALAFIL/FLEXMED, η συνιστώμενη δόση του TADALAFIL/FLEXMED είναι 10 mg που λαμβάνεται πριν την προβλεπόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και με ή χωρίς τροφή. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), επομένως απαιτείται η εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από τον θεράποντα ιατρό, πριν τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση δόσεων άνω των 10 mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η καθημερινή αγωγή ταδαλαφίλης τόσο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας όσο και για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, εάν συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από τον θεράποντα ιατρό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ταδαλαφίλης στον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ταδαλαφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρωδών. Το αποτέλεσμα αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στις συνδυασμένες επιδράσεις, τόσο των νιτρωδών όσο και της ταδαλαφίλης, επί της μεταβολικής οδού μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Επομένως, η χορήγηση του TADALAFIL/FLEXMED αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.5).

Το TADALAFIL/FLEXMED δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από άνδρες με καρδιακή πάθηση, στους οποίους δεν συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα. Ο ιατρός θα πρέπει να εκτιμήσει το ενδεχόμενο καρδιακού κινδύνου, από τη σεξουαλική δραστηριότητα, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως η χρήση της ταδαλαφίλης αντενδείκνυται σε:

- ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 90 ημερών,
- ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή στηθάγχη επερχόμενη στη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης,
- ασθενείς κατηγορίας 2 κατά την κλίμακα -New York Heart Association ή σοβαρότερης μορφής καρδιακή ανεπάρκεια εντός των τελευταίων 6 μηνών,
- ασθενείς με μη ελεγχόμενη αρρυθμία, υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mm Hg), ή μη ελεγχόμενη υπέρταση,
- ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 6 μηνών.

Το TADALAFIL/FLEXMED αντενδείκνυται, σε ασθενείς με απώλεια της όρασης στον έναν οφθαλμό, λόγω μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα εάν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί, ή δεν έχει συσχετισθεί, με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της ταδαλαφίλης, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Πριν τη θεραπεία με TADALAFIL/FLEXMED

Η λήψη ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιούνται, ώστε να διαγνωστεί η στυτική δυσλειτουργία ή η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη και να καθοριστεί η πιθανή υποκείμενη αιτιολογία, πριν τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για τη στυτική δυσλειτουργία, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών, διότι ένας βαθμός καρδιακού κινδύνου σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα. Η ταδαλαφίλη έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται ήπιες και παροδικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1) και ενίσχυση των υποτασικών δράσεων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με ταδαλαφίλη για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για να αποκλειστεί η παρουσία καρκινώματος του προστάτη και να αξιολογούνται προσεκτικά για καρδιαγγειακές παθήσεις (βλ. παράγραφο 4.3).

Η αξιολόγηση της στυτικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τον καθορισμό της πιθανής υποκείμενης αιτιολογίας και η απαραίτητη ιατρική εξέταση του συγκεκριμένου ασθενή θα πρέπει να προηγείται της κατάλληλης θεραπείας. Δεν είναι γνωστό εάν η ταδαλαφίλη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πυελική εγχείρηση ή ριζική, χωρίς διατήρηση των επιχώριων νεύρων, προστατεκτομή.

### Καρδιαγγειακά

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ασταθής στηθάγχη, κοιλιακή αρρυθμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία προϊόντων ταδαλαφίλης και/ή στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν αυτά τα συμβάματα, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρόλα αυτά, δεν είναι εφικτό να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των συμβαμάτων με τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, την ταδαλαφίλη, τη σεξουαλική δραστηριότητα, ή το συνδυασμό όλων αυτών ή άλλων παραγόντων.

Στους ασθενείς που συγχρόνως λαμβάνουν αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, η ταδαλαφίλη μπορεί να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά την έναρξη της ημερήσιας θεραπείας με ταδαλαφίλη, πρέπει να εξεταστεί κλινικά το ενδεχόμενο για πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης της αντι-υπερτασικής αγωγής.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλφαι αποκλειστές, η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτώματα αρτηριακής υπότασης, σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης με τη δοξασίνη.

### Όραση

Διαταραχές της όρασης και περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (ΝΑΙΟΝ) έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση ταδαλαφίλης και άλλων αναστολέων της PDE5.

Αναλύσεις των δεδομένων παρατήρησης, υποδεικνύουν έναν αυξημένο κίνδυνο για οξύ επεισόδιο ΝΑΙΟΝ, σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία κατόπιν έκθεσης στην ταδαλαφίλη ή σε άλλους αναστολείς PDE5. Καθώς αυτό ενδέχεται να αφορά όλους τους ασθενείς που εκτίθενται στην ταδαλαφίλη, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι εάν συμβεί αιφνίδια απώλεια της όρασής του, θα πρέπει να σταματήσει τη λήψη του TADALAFIL/FLEXMED και να συμβουλευτεί άμεσα τον ιατρό του (βλ. παράγραφο 4.3).

### Μείωση ακοής ή αιφνίδια απώλεια ακοής

Περιστατικά αιφνίδιας απώλειας ακοής έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση ταδαλαφίλης. Παρόλο που σε μερικές περιπτώσεις υπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου (όπως ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση και ιστορικό προηγούμενης απώλειας ακοής), θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να σταματούν τη λήψη ταδαλαφίλης και να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια, σε περίπτωση αιφνίδιας μείωσης ή απώλειας της ακοής.

### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της αυξημένης έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης, της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και ελλείπει της δυνατότητας επηρεασμού της κάθαρσης με αιμοδιάλυση, η χορήγηση ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα από τις κλινικές μελέτες για την ασφάλεια της χορήγησης μονής δόσης ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Η χορήγηση καθημερινού σχήματος είτε για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας είτε για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εάν το TADALAFIL/FLEXMED συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από τον θεράποντα ιατρό.

### Πριαπισμός και ανατομικές δυσμορφίες του πέους

Οι ασθενείς που εμφανίζουν παρατεταμένες στύσεις, οι οποίες διαρκούν 4 ώρες ή περισσότερο, θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική αντιμετώπιση. Εάν ο πριαπισμός δεν αντιμετωπισθεί άμεσα, μπορεί να προκληθεί βλάβη του πεϊκού ιστού, η οποία μπορεί να επιφέρει μόνιμη απώλεια της στυτικής ικανότητας.

Το TADALAFIL/FLEXMED θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή από ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως η κάμψη, η ίνωση των σφραγγωδών σωμάτων ή η νόσος του Peyronie),

ή από ασθενείς με καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν για πριαπισμό (όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, ή η λευχαιμία).

#### Χρήση με αναστολείς CYP3A4

Το TADALAFIL/FLEXMED θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη) καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης κατά τη συγχορήγηση με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Το TADALAFIL/FLEXMED και άλλες θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της ταδαλαφίλης με άλλους PDE5 αναστολείς ή άλλες θεραπείες της στυτικής δυσλειτουργίας δεν έχουν μελετηθεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν να μην λαμβάνουν TADALAFIL/FLEXMED με τέτοιες συνδυασμένες θεραπείες.

#### Λακτόζη

Το TADALAFIL/FLEXMED περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης, όπως αναφέρονται παρακάτω, έχουν πραγματοποιηθεί με δόση 10 mg και/ή 20 mg ταδαλαφίλης. Από τις μελέτες αλληλεπίδρασης όπου χορηγήθηκε μόνο η δόση των 10 mg ταδαλαφίλης δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για το ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου.

#### Επιδράσεις άλλων ουσιών στην ταδαλαφίλη

##### *Αναστολείς κυτοχρώματος P450*

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4. Ένας εκλεκτικός αναστολέας του CYP3A4, η κετοκοναζόλη (200 mg ημερησίως), προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη (10 mg) και αύξηση της C<sub>max</sub> κατά 15%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC και C<sub>max</sub> μετρήσεις με τη χορήγηση μόνης της ταδαλαφίλης. Η κετοκοναζόλη (400 mg ημερησίως), προκάλεσε τετραπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη (20 mg) και αύξηση της C<sub>max</sub> κατά 22%. Η ριτοναβίρη (200 mg δισ ημερησίως), ένας αναστολέας της πρωτεάσης, η οποία αναστέλλει το CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη (20 mg) χωρίς αύξηση της C<sub>max</sub>. Εάν και δεν έχουν μελετηθεί ειδικές αλληλεπιδράσεις, άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης, όπως η σακουϊναβίρη καθώς και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη και ο χυμός γκρέιπφρουτ, θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή διότι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Επομένως, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναφέρονται στην παράγραφο 4.8, ενδέχεται να αυξηθεί.

##### *Μεταφορείς*

Ο ρόλος των μεταφορέων (όπως για παράδειγμα της p-γλυκοπρωτεΐνης) στη διάθεση της ταδαλαφίλης δεν είναι γνωστός. Επομένως, υπάρχει η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μέσω της αναστολής των μεταφορέων αυτών.

##### *Επαγωγείς κυτοχρώματος P450*

Ένας επαγωγέας του CYP3A4, η ριφαμπικίνη, προκάλεσε μείωση της έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη κατά 88%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC-μετρήσεις με τη χορήγηση μόνης της

ταδαλαφίλης (10 mg). Αυτή η ελάττωση στην έκθεση, μπορεί πιθανά να αναμένεται να προκαλέσει μείωση της αποτελεσματικότητας της ταδαλαφίλης. Το εύρος της μείωσης της αποτελεσματικότητας δεν είναι γνωστό. Άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, ενδέχεται επίσης, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης στο πλάσμα.

#### Επιδράσεις της ταδαλαφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Νιτρώδη*

Σε κλινικές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η ταδαλαφίλη (5, 10 και 20 mg) ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρώδων. Επομένως, η χορήγηση του TADALAFIL/FLEXMED αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3). Με βάση τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης, στο πλαίσιο της οποίας, 150 ασθενείς ελάμβαναν ταδαλαφίλη 20 mg την ημέρα για 7 ημέρες και 0,4 mg νιτρογλυκερίνης υπογλώσσια σε ποικίλα χρονικά διαστήματα, η αλληλεπίδραση είχε διάρκεια περισσότερο από 24 ώρες ενώ δεν ήταν περαιτέρω ανιχνεύσιμη όταν είχαν παρέλθει 48 ώρες από την τελευταία δόση της ταδαλαφίλης. Ως εκ τούτου, σε ασθενή που του συνταγογραφείται οποιαδήποτε δόση TADALAFIL/FLEXMED (2,5 mg-20 mg), και η χορήγηση νιτρώδων θεωρείται ιατρικά απαραίτητη για μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, θα πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά την τελευταία δόση του TADALAFIL/FLEXMED για να πραγματοποιηθεί η έναρξη της χορήγησης του νιτρώδους. Σε τέτοιες καταστάσεις τα νιτρώδη θα πρέπει να χορηγούνται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με κατάλληλη καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

##### *Αντι-υπερτασικά (περιλαμβανομένων των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου)*

Η συγχορήγηση της δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και της ταδαλαφίλης (5 mg ημερησίως και 20 mg εφάπαξ δόση) ενισχύει την υποτασική επίδραση αυτού του άλφα αποκλειστή σε σημαντικό βαθμό. Η επίδραση αυτή διαρκεί τουλάχιστον δώδεκα ώρες και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα, περιλαμβανομένης και της συγκοπής. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται (βλ.παράγραφο 4.4).

Στις μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών, δεν αναφέρθηκαν τέτοιες επιδράσεις με τη συγχορήγηση με αλφουζοσίνη ή ταμσουλοσίνη. Παρόλα αυτά, συνιστάται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε άλφα αποκλειστή και ειδικότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι θεραπείες θα πρέπει να ξεκινούν με τη μικρότερη δοσολογία και να ρυθμίζονται σταδιακά.

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, εξετάστηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από την ταδαλαφίλη των υποτασικών δράσεων αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελετήθηκαν σημαντικές κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) (εναλαπρίλη), αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων (μετοπρολόλη), θειαζιδικά διουρητικά (βεντροφλουαζίδη) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (διαφόρων μορφών και δόσεων, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη χορήγηση με θειαζίδες, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, και/ή α-αποκλειστές). Η ταδαλαφίλη (δόση των 10 mg, εκτός από τις μελέτες με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II και με αμλοδιπίνη όπου χορηγήθηκε δόση των 20 mg) δεν είχε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με οποιαδήποτε από τις φαρμακευτικές αυτές κατηγορίες. Σε μία άλλη κλινική φαρμακολογική μελέτη, η ταδαλαφίλη (20 mg) μελετήθηκε σε συνδυασμό με έως 4 κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν περισσότερα του ενός αντι-υπερτασικά, οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης σε περιπατητική κατάσταση εμφανίσθηκε να συσχετίζονται με το βαθμό του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Περαιτέρω, στους ασθενείς της μελέτης των οποίων η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη, η ελάττωση ήταν πολύ μικρή και παρόμοια εκείνης που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς της μελέτης των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ήταν καλά ελεγχόμενη, η ελάττωση ήταν μεγαλύτερη, αν και η ελάττωση αυτή δεν συνοδεύονταν από συμπτώματα υπότασης στην πλειοψηφία των ασθενών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη χορήγηση αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ταδαλαφίλη 20 mg ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία (με εξαίρεση τους άλφα αποκλειστές - βλ. παραπάνω) είναι γενικά μικρή και δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Η ανάλυση των δεδομένων κλινικής μελέτης φάσης 3, δεν έδειξε διαφορές στα ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ταδαλαφίλη με ή χωρίς

την ταυτόχρονη λήψη αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα αναφορικά με την ενδεχόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

#### *Ριοσιγουάτη*

Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της ταδαλαφίλης, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αναστολείς 5-άλφα αναγωγής*

Σε κλινική μελέτη που συνέκρινε ταδαλαφίλη 5 mg συγχωρηγούμενη με φιναστερίδη 5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου συγχωρηγούμενου με φιναστερίδη 5 mg, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της BPH, δεν παρατηρήθηκε καμία νέα ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, καθώς δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, η οποία να αξιολογεί τις επιδράσεις της ταδαλαφίλης με τους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής (5-ARISs), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη συγχωρηγείται με 5-ARIs.

#### *Υποστρώματα CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη)*

Όταν η ταδαλαφίλη 10 mg συγχωρηγήθηκε με θεοφυλλίνη (έναν μη εκλεκτικό αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης) σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Η μόνη φαρμακοδυναμική επίδραση ήταν μία μικρή (3,5 bpm) αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Παρά το γεγονός ότι αυτή η επίδραση ήταν μικρή και δεν ήταν κλινικά σημαντική στην εν λόγω μελέτη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

#### *Αιθινυλοιστραδιόλη και τερβουταλίνη*

Η ταδαλαφίλη έχει δειχθεί ότι προκαλεί αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης αιθινυλοιστραδιόλης. Μία παρόμοια αύξηση ενδέχεται να παρατηρηθεί με την από στόματος χορήγηση της τερβουταλίνης, αν και το κλινικό αποτέλεσμα είναι αβέβαιο.

#### *Αλκοόλ*

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ (μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 0,08%) δεν επηρεάστηκαν από τη σύγχρονη χορήγηση της ταδαλαφίλης (10 mg ή 20 mg). Επιπλέον, δεν υπήρξαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης 3 ώρες μετά τη συγχωρήγηση με αλκοόλ. Το αλκοόλ χορηγήθηκε με τρόπο τέτοιο ώστε να μεγιστοποιηθεί ο ρυθμός απορρόφησης της αλκοόλης (νηστεία κατά τη διάρκεια της προηγούμενης νύχτας έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση του αλκοόλ). Η ταδαλαφίλη (20 mg) δεν ενίσχυσε τη μέση ελάττωση της αρτηριακής πίεσης που προκλήθηκε από το αλκοόλ (0,7 g/kg βάρους ή περίπου 180 ml–40% αλκοόλ [vodka] σε άνδρα 80 kg βάρους) αλλά σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Όταν η ταδαλαφίλη συγχωρηγήθηκε με μικρότερες δόσεις αλκοόλ (0,6 g/kg βάρους) δεν παρατηρήθηκε υπόταση και η ζάλη εμφανίστηκε με συχνότητα παρόμοια εκείνης με μόνη τη λήψη του αλκοόλ. Η επίδραση του αλκοόλ στη γνωστική λειτουργία δεν ενισχύθηκε από την ταδαλαφίλη (10 mg).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450*

Η ταδαλαφίλη δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή ή επαγωγή στην κάθαρση των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία μεταβολίζονται μέσω των CYP450 ισομορφών. Οι μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η ταδαλαφίλη δεν προκαλεί αναστολή ή επαγωγή των CYP450 ισομορφών, συμπεριλαμβανομένων των CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 και CYP2C19.

#### *Υποστρώματα CYP2C9 (π.χ. R-βαρφαρίνη)*

Η ταδαλαφίλη (10 mg και 20 mg) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση (AUC) της S-βαρφαρίνης ή της R-βαρφαρίνης (μέσω υποστρώματος CYP2C9) και δεν επηρέασε το χρόνο προθρομβίνης που προκλήθηκε από τη βαρφαρίνη.

#### *Ασπιρίνη*

Η ταδαλαφίλη (10 mg και 20 mg) δεν ενίσχυσε την αύξηση στο χρόνο ροής αίματος που προκλήθηκε από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

#### *Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το TADALAFIL/FLEXMED δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

#### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ταδαλαφίλης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του TADALAFIL/FLEXMED κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ταδαλαφίλης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Το TADALAFIL/FLEXMED δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε σκύλους ενδέχεται να υποδηλώνουν διαταραχή της γονιμότητας. Δύο μετέπειτα κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι αυτή η επίδραση είναι απίθανη στους ανθρώπους, παρόλο που παρατηρήθηκε μια μείωση στη συγκέντρωση σπέρματος σε ορισμένους άνδρες (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η ταδαλαφίλη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αν και η συχνότητα των συμβαμάτων της ζάλης ήταν παρόμοια στην ομάδα της ταδαλαφίλης με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή τους στην ταδαλαφίλη, πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη ήταν η κεφαλαλγία, η δυσπεψία, η οσφυαλγία και η μυαλγία, των οποίων η συχνότητα αυξάνεται με την αύξηση της δοσολογίας της ταδαλαφίλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παροδικές και γενικά ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Η πλειοψηφία των κεφαλαλγιών που αναφέρθηκαν με την ταδαλαφίλη για καθημερινή χρήση παρατηρήθηκαν εντός των 10 έως 30 πρώτων ημερών από την έναρξη της θεραπείας,

#### Πίνακας με περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατεγράφησαν από αυθόρμητες αναφορές και σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (περιλαμβάνουν συνολικά 8.022 ασθενείς υπό αγωγή με ταδαλαφίλη και 4.422 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό

φάρμακο (placebo)) στην κατ' επίκληση και στην καθημερινή θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας καθώς και στην καθημερινή θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
		Διαταραχές υπερευαισθησίας	Αγγειοοίδημα <sup>2</sup>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>1</sup> (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων), Συγκοπή, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο <sup>1</sup> , Ημικρανία <sup>2</sup> , Επιληπτικοί σπασμοί <sup>2</sup> , Παροδική αμνησία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
		Θάμβος όρασης, Αίσθημα που περιγράφεται ως πόνος στο μάτι	Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Οίδημα των βλεφάρων, Υπαιμιμία του επιπεφυκότα, Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION) <sup>2</sup> , Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων <sup>2</sup>
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>			
		Εμβοές	Αιφνίδια κώφωση
<i>Καρδιακές διαταραχές<sup>1</sup></i>			
		Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Ασταθής στηθάγχη <sup>2</sup> , Κουλιακή αρρυθμία <sup>2</sup>
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
	Εξάψεις	Υπόταση <sup>3</sup> Υπέρταση	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
	Ρινική συμφόρηση	Δύσπνοια Επίσταξη	

<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
	Δυσπεψία	Κοιλιακό άλγος, Έμετος, Ναυτία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
		Εξάνθημα	Κνίδωση, Σύνδρομο Stevens- Johnson <sup>2</sup> , Αποφολιδωτική δερματίτιδα <sup>2</sup> , Υπεριδρωσία (εφίδρωση)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			
	Οσφυαλγία, Μυαλγία, Άλγος στα άκρα		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
		Αιματουρία	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
		Παρατεταμένη στύση	Πριαπισμός, Αιμορραγία πέους, Αιματοσπερμία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
		Θωρακικό άλγος <sup>1</sup> , Περιφερικό οίδημα, Κόπωση	Οίδημα προσώπου <sup>2</sup> , Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος <sup>1,2</sup>

- (1) Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν ήδη προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)
- (2) Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και δεν αναφέρθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες.
- (3) Αναφέρονται πιο συχνά όταν η ταδαλαφίλη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντι-υπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Περιγραφή κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μια ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα ανωμαλιών ΗΚΓ, η πρωτοπαθής κολπική βραδυκαρδία, έχει αναφερθεί στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη μία φορά την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Οι περισσότερες από αυτές τις ανωμαλίες στο ΗΚΓ δεν συνδέονταν με ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών που λαμβάνουν ταδαλαφίλη, είτε για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, είναι περιορισμένα. Σε κλινικές μελέτες κατ' επίκληση χορήγησης της ταδαλαφίλης για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, η διάρροια αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Σε κλινικές μελέτες με ταδαλαφίλη 5 mg που λαμβάνονταν μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, η ζάλη και η διάρροια αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Απλές ημερήσιες δόσεις έως 500 mg έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως 100 mg έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων.

Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, θα πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, κωδικός ATC: G04BE08.

##### Μηχανισμός δράσης

Η ταδαλαφίλη είναι ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP)-εξειδικευμένης φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5). Με τη σεξουαλική διέγερση προκαλείται τοπική απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου και με την αναστολή της PDE5 προκαλούμενη από την ταδαλαφίλη, επιτυγχάνονται αυξημένα επίπεδα της cGMP στα σηραγγώδη σώματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών στα σηραγγώδη σώματα και επιτρέποντας την αθρόα εισροή του αίματος στον πεϊκό ιστό, επιτυγχάνεται η στύση. Δεν επιτυγχάνεται η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, εάν δεν υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

Η επίδραση της αναστολής της PDE5 στη συγκέντρωση της cGMP στα σηραγγώδη σώματα παρατηρείται επίσης στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και των αγγειακών παροχών τους. Η προκύπτουσα αγγειακή χαλάρωση αυξάνει την αιμάτωση και αυτό μπορεί να αποτελεί τον μηχανισμό με τον οποίο μειώνονται τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Αυτές οι αγγειακές επιδράσεις μπορεί να συμπληρώνονται από την αναστολή της νευρικής δραστηριότητας των προσαγωγών νεύρων της ουροδόχου κύστης και από τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.

##### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ταδαλαφίλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της PDE5. Η PDE5 είναι ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες των σηραγγωδών σωμάτων, στις λείες αγγειακές και σπλαγγχνικές μυϊκές ίνες, στις σκελετικές μυϊκές ίνες, στα αιμοπετάλια, στους νεφρούς, στους πνεύμονες και στην παρεγκεφαλίδα. Η δράση της ταδαλαφίλης είναι περισσότερο ισχυρή προς την PDE5 σε σχέση με τις άλλες φωσφοδιεστεράσες. Η ταδαλαφίλη έχει εκλεκτικότητα > 10.000 φορές μεγαλύτερη προς την PDE5 σε σχέση με την PDE1, την PDE2, την PDE4, οι οποίες είναι ένζυμα τα οποία βρίσκονται στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στα αιμοφόρα αγγεία, στο ήπαρ και σε άλλα όργανα. Η ταδαλαφίλη έχει εκλεκτικότητα > 10.000 φορές μεγαλύτερη προς την PDE5 σε σχέση με την PDE3, ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία. Η εκλεκτικότητα αυτή προς την PDE5 σε σχέση με την PDE3 είναι ιδιαίτερα σημαντική διότι η PDE3 είναι ένα ένζυμο που μετέχει στον έλεγχο της καρδιακής συσπαστικότητας. Επιπλέον, η ταδαλαφίλη έχει εκλεκτικότητα περίπου 700 φορές μεγαλύτερη προς την PDE5 σε σχέση με την PDE6, ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στον αμφιβληστροειδή και είναι υπεύθυνο για τις αντιδράσεις φωτομετατροπής. Επίσης, η ταδαλαφίλη έχει εκλεκτικότητα > 10.000 φορές μεγαλύτερη προς την PDE5 σε σχέση με την PDE7 έως την PDE10.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ταδαλαφίλη χορηγούμενη σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση (μέγιστη μέση μείωση 1,6/0,8 mm Hg, αντίστοιχα), στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση (μέγιστη μέση μείωση 0,2/4,6 mm Hg, αντίστοιχα) και δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό.

Σε μία μελέτη, όπου αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της ταδαλαφίλης στην όραση με χρήση της δοκιμασίας Farnsworth-Munsell 100-hue test, δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο). Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τη χαμηλή εκλεκτικότητα της ταδαλαφίλης προς τη PDE6 σε σχέση με την εκλεκτικότητα προς τη PDE5. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι αναφορές μεταβολών στην αντίληψη των χρωμάτων ήταν σπάνιες (< 0,1%).

Τρεις κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε άνδρες για την αξιολόγηση των ενδεχόμενων επιδράσεων της ταδαλαφίλης στη σπερματογένεση και χορηγήθηκαν 10 mg ταδαλαφίλης (σε μία μελέτη 6 μηνών) και 20 mg (σε μία μελέτη 6 μηνών και σε μία μελέτη 9 μηνών) ημερησίως. Σε δύο από αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων και στη συγκέντρωση του σπέρματος σχετιζόμενες με την αγωγή της ταδαλαφίλης, με μη πιθανή κλινική σημασία. Τα συμβάματα αυτά δεν συσχετίστηκαν με μεταβολές σε άλλες παραμέτρους όπως η κινητικότητα, η μορφολογία και η FSH.

### *Στυτική δυσλειτουργία*

Για την κατ' επίκληση χρήση της ταδαλαφίλης διεξήχθησαν τρεις κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 1.054 περιπατητικοί ασθενείς, για να προσδιορισθεί η περίοδος ανταπόκρισης μετά τη χορήγηση της δόσης. Η ταδαλαφίλη αποδείχθηκε ότι προκαλεί στατιστικά σημαντική βελτίωση στη στυτική λειτουργία και στην ικανότητα για επίτευξη ικανοποιητικής σεξουαλικής επαφής, σε χρονικό διάστημα έως 36 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, καθώς επίσης και στην ικανότητα του ασθενή για επίτευξη και διατήρηση της στύσης για ικανοποιητική σεξουαλική επαφή μόλις εντός 16 λεπτών μετά τη λήψη του φαρμάκου, συγκριτικά με το εικονικό (placebo) φάρμακο.

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 186 ασθενείς (142 έλαβαν ταδαλαφίλη και 44 έλαβαν εικονικό φάρμακο) με δευτεροπαθή στυτική δυσλειτουργία οφειλόμενη σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η χορήγηση της ταδαλαφίλης βελτίωσε σημαντικά τη στυτική λειτουργία και οδήγησε σε ένα μέσο όρο επιτυχιών προσπαθειών ανά ασθενή, 48% σε εκείνους που έλαβαν 10 ή 20 mg ταδαλαφίλης (ευελιξία στο δοσολογικό σχήμα κατ' επίκληση) σε σύγκριση με 17% σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση της ταδαλαφίλης χορηγούμενη μια φορά ημερησίως σε δόσεις 2,5, 5, και 10 mg, διεξήχθησαν αρχικά 3 κλινικές μελέτες όπου συμμετείχαν 853 ασθενείς, διαφόρων ηλικιών (εύρους 21-82 ετών) και εθνικοτήτων, με στυτική δυσλειτουργία ποικίλης βαρύτητας (ήπιας, μέτριας, σοβαρής μορφής) και αιτιολογίας. Στις δύο μελέτες πρωταρχικής αποτελεσματικότητας σε γενικό πληθυσμό, ο μέσος όρος των κατ' άτομο επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 57% και 67% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg και 50% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 2,5 mg συγκριτικά με ποσοστό 31% και 37% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στη μελέτη ασθενών με στυτική δυσλειτουργία οφειλόμενη σε σακχαρώδη διαβήτη, ο μέσος όρος των κατ' άτομο επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 41% και 46% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg και ταδαλαφίλη 2,5 mg, αντίστοιχως, συγκριτικά με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Οι περισσότεροι ασθενείς στις 3 αυτές μελέτες είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη κατ' επίκληση αγωγή με αναστολείς PDE5. Σε μία μετέπειτα μελέτη, 217 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς PDE5 τυχαιοποιήθηκαν σε ταδαλαφίλη 5 mg μία φορά την ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Κατά άτομο, ο μέσος όρος των επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 68% για αυτούς που έλαβαν ταδαλαφίλη σε σύγκριση με το 52% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

### *Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη*

Η ταδαλαφίλη μελετήθηκε σε 4 κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων με τη συμμετοχή πάνω από 1.500 ασθενείς με σημεία και συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Η βελτίωση στη

συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg στις 4 μελέτες ήταν -4,8, -5,6, -6,1 και -6,3 συγκριτικά με -2,2, -3,6, -3,8 και -4,2 στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Αυτές οι βελτιώσεις στη συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη εμφανίστηκαν από την 1η εβδομάδα. Σε μία από τις μελέτες, η οποία περιλάμβανε επίσης 0,4 mg ταμσουλοσίνης ως συγκρινόμενη δραστική ουσία, η βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg, ταμσουλοσίνη και εικονικό φάρμακο ήταν -6,3, -5,7 και -4,2 αντίστοιχα.

Μία από αυτές τις μελέτες κατέδειξε βελτιώσεις στη στυτική δυσλειτουργία και στα σημεία και στα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ασθενείς που έπασχαν και από τις δύο καταστάσεις. Οι βελτιώσεις στην κατηγορία 'λειτουργία στύσης' του διεθνούς δείκτη της στυτικής λειτουργίας και της συνολικής βαθμολογίας της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη σε αυτή τη μελέτη ήταν 6,5 και -6,1 σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg συγκριτικά με 1,8 και -3,8 στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) αντίστοιχα. Ο μέσος όρος των κατ' άτομο επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 71,9% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg συγκριτικά με 48,3% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε με μια ανοικτού σχεδιασμού επέκταση σε μια από τις μελέτες, η οποία έδειξε ότι η βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη διεθνή κλίμακα συμπτωμάτων του προστάτη που παρατηρήθηκε στις 12 εβδομάδες διατηρήθηκε για έως και 1 επιπλέον έτος θεραπείας με ταδαλαφίλη 5 mg.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία μόνο μελέτη έχει διεξαχθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD), στην οποία δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα. Η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλου σχεδιασμού, με 3 ερευνητικά σκέλη μελέτη διεξήχθη σε 331 αγόρια ηλικίας 7-14 ετών με DMD, τα οποία λάμβαναν συγχρόνως θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η μελέτη περιλάμβανε μία διπλά τυφλή περίοδο 48 εβδομάδων, κατά την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταδαλαφίλη 0,3 /kg, ταδαλαφίλη 0,6 mg/kg ή εικονικό φάρμακο σε καθημερινή βάση. Η ταδαλαφίλη δεν παρουσίασε αποτελεσματικότητα ως προς την επιβράδυνση στη φθίνουσα πορεία της δυνατότητας για βάδιση, όπως αυτή μετρήθηκε μέσω του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου της διανυόμενης απόστασης κατά τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 minute walk distance, 6MWD): η μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (least squares, LS) σε 6MWD στις 48 εβδομάδες ήταν -51,0 μέτρα (m) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, σε σύγκριση με -64,7 m στην ομάδα ταδαλαφίλης 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) και -59,1 m στην ομάδα ταδαλαφίλης 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Επιπλέον, δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα σε κάποια από τις δευτερεύουσες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Τα συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας από αυτήν τη μελέτη ήταν γενικά συμβατά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ταδαλαφίλης και με αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για έναν παιδιατρικό πληθυσμό με DMD που λαμβάνει κορτικοστεροειδή.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ταδαλαφίλη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση και η μέση μέγιστη μετρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται εντός χρονικού διαστήματος μέσης διάρκειας 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ταδαλαφίλης μετά την από στόματος χορήγηση, δεν έχει προσδιοριστεί.

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της ταδαλαφίλης δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής, επομένως η ταδαλαφίλη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Η ώρα λήψης του φαρμάκου (πρωινής έναντι βραδινής χορήγησης) δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ρυθμό

και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου.

### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 63 l, το οποίο δηλώνει ότι η ταδαλαφίλη κατανέμεται στους ιστούς. Στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, ποσοστό 94% της ταδαλαφίλης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η πρωτεϊνική δέσμευση δεν επηρεάζεται από την παρουσία διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας.

Ποσοστό μικρότερο από 0,0005% της χορηγούμενης δόσης βρέθηκε στο σπερματικό υγρό, σε υγιείς εθελοντές.

### Βιομετασχηματισμός

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως στο κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 ισόμορφο. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το μεθυλο-κατεχολ-γλυκουρονίδιο. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τουλάχιστον 13.000 φορές λιγότερο δραστικός από την ταδαλαφίλη ως προς τη PDE5. Επομένως, δεν αναμένεται κλινική δράση του μεταβολίτη στις επιτυγχανόμενες συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα.

### Αποβολή

Η μέση κάθαρση μετά την από στόματος χορήγηση της ταδαλαφίλης είναι 2,5 l/h και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 17,5 ώρες σε υγιείς εθελοντές.

Η ταδαλαφίλη απεκκρίνεται, κυρίως με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών, κυρίως στα κόπρανα (περίπου 61% της χορηγούμενης δόσης) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου 36% της χορηγούμενης δόσης).

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιείς εθελοντές η φαρμακοκινητική της ταδαλαφίλης είναι γραμμικά ανάλογη ως προς το χρόνο και τη χορηγούμενη δόση. Σε δοσολογικό εύρος των 2,5 έως 20 mg, η έκθεση (AUC) αυξάνει γραμμικά ανάλογα με τη δόση. Οι συγκεντρώσεις της σταθεροποιημένης κατάστασης (steady-state) στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών με τη χορήγηση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες όπως διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ασθενών με στυτική δυσλειτουργία είναι παρόμοιες με τις αντίστοιχες φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε υγιείς εθελοντές χωρίς στυτική δυσλειτουργία.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (ηλικίας 65 ετών ή άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης ταδαλαφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 25% υψηλότερης έκθεσης (AUC) σε σύγκριση με νεότερους υγιείς εθελοντές ηλικίας 19 έως 45 ετών. Αυτή η επίδραση, της ηλικίας του ασθενούς, δεν είναι κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με χορήγηση μίας δόσης ταδαλαφίλης (5 έως 20 mg), η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη περίπου διπλασιάστηκε σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) ή μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η  $C_{max}$  ήταν αυξημένη κατά 41% σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη σε εθελοντές με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας A και B κατά Child-Pugh) είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη έκθεση σε υγιείς εθελοντές, μετά από χορήγηση δόσης των 10 mg. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εάν συνταγογραφηθεί ταδαλαφίλη για καθημερινή χρήση, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους

έναντι του κινδύνου, από τον θεράποντα ιατρό.

#### *Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη*

Η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν περίπου κατά 19% χαμηλότερη από την τιμή AUC σε υγιείς εθελοντές. Οι διαφορές αυτές στην έκθεση δεν απαιτούν την προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Δεν παρουσιάστηκαν ευρήματα τερατογένεσης ή εμβρυοτοξικότητας, σε αρουραίους ή ποντίκια στα οποίους χορηγήθηκαν δόσεις ταδαλαφίλης έως 1.000 mg/kg/ημερησίως. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική αναπτυξιακή μελέτη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις με δόση των 30 mg/kg/ημερησίως. Σε έγκυες-αρουραίους, η έκθεση (AUC) για μετρούμενο ελεύθερο φάρμακο ήταν περίπου 18 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης (AUC) στον άνθρωπο με τη χορηγούμενη δόση των 20 mg.

Δεν παρατηρήθηκε επιβάρυνση στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρρένων και των θηλέων αρουραίων. Σε κύνες όπου χορηγήθηκε ταδαλαφίλη για 6 έως 12 μήνες σε δόσεις των 25 mg/kg/ημερησίως (με αποτέλεσμα την τουλάχιστον κατά 3 φορές ανώτερη έκθεση [εύρους 3,7-18,6] από αυτή που παρατηρείται στον άνθρωπο με τη χορήγηση μίας δόσης των 20 mg) και άνω, σε ορισμένους από αυτούς παρατηρήθηκε μεταβολή στο επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων με αποτέλεσμα μειωμένη σπερματογένεση. Βλ. επίσης παράγραφο 5.1.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH102)  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Τριακετίνη  
Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία κυψέλης Αλουμινίου/PVC/PE/ACLAR σε κουτιά των 14, 28 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

FLEXMED TECHNOLOGIES & INNOVATIONS P.C.  
Δημήτριου Σεμιτέλου 6,  
11528 Ιλίσια  
Ελλάδα  
Τηλ.: 210-2203333

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**