

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zenavil 5 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
 Zenavil 10 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
 Zenavil 20 mg, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει 5 mg ταδαλαφίλης.  
 Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει 10 mg ταδαλαφίλης.  
 Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 20 mg ταδαλαφίλης.

Εκδοχο με γνωστή δράση: λακτόζη

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει 61,375mg μονοϋδρικής λακτόζης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει 122,75mg μονοϋδρικής λακτόζης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 20 mg περιέχει 245,5mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Τα δισκία των 5 mg είναι χρώματος κεραμιδί, στρογγυλά, κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο πυρήνα 6 mm.

Τα δισκία των 10 mg είναι χρώματος πορτοκαλί-καφέ, στρογγυλά, κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο πυρήνα 8 mm.

Τα δισκία των 20 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά, κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο πυρήνα 10,3 mm.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zenavil ενδείκνυται στη

- θεραπεία στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες. Προκειμένου να είναι αποτελεσματική η ταδαλαφίλη στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, απαιτείται να υπάρχει σεξουαλική διέγερση.
- θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) που ταξινομείται από τον ΠΟΥ ως λειτουργική κατηγορία II και III, για τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση (βλέπε παράγραφο 5.1). Έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στην ιδιοπαθή ΠΑΥ (ΙΠΑΥ) και στην ΠΑΥ που σχετίζεται με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου.
- θεραπεία των σημείων και των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ενήλικες άνδρες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

*Στυτική δυσλειτουργία σε ενήλικες άνδρες*

Γενικά, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg και λαμβάνεται πριν την προβλεπόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Σε εκείνους τους ασθενείς, όπου η δόση των 10 mg ταδαλαφίλης δεν επιφέρει ικανοποιητικό αποτέλεσμα, η δόση των 20 mg μπορεί να επιχειρηθεί. Μπορεί να ληφθεί τουλάχιστον 30 λεπτά πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα.

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

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

Στους ασθενείς που προσδοκούν μια συχνή χρήση της ταδαλαφίλης (π.χ. τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα) ένα καθημερινό θεραπευτικό σχήμα με τις χαμηλότερες δόσεις ταδαλαφίλης 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 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 και λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Οι ασθενείς που δεν ανέχονται την ταδαλαφίλη 5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη θα πρέπει εξετάσουν μία εναλλακτική θεραπεία καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των χαμηλότερων δόσεων ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Για τους ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καλοήθη υπερπλασία του προστάτη ταυτόχρονα με στυτική δυσλειτουργία η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg και λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά.

#### **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση**

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ. Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg και λαμβάνεται μία φορά την ημέρα με ή χωρίς φαγητό.

#### **Ειδικοί πληθυσμοί:**

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Προσαρμογές της δόσης δεν απαιτούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Νεφρική ανεπάρκεια*

• **Ενήλικες άνδρες με στυτική δυσλειτουργία ή καλοήθη υπερπλασία του προστάτη:** Προσαρμογές της δόσης δεν απαιτούνται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, 10 mg είναι η μέγιστη συνιστώμενη δόση για κατ' επίκληση θεραπεία. Δοσολογία άπαξ ημερησίως με 5 mg ταδαλαφίλης, τόσο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Αναπροσαρμογή της δόσης δεν απαιτείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, τα 10 mg είναι η μέγιστη συνιστώμενη δόση για κατ' επίκληση θεραπεία. Δοσολογία άπαξ ημερησίως με 5 mg ταδαλαφίλης, για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

• **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:** Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται μια αρχική δόση των 20 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 40 mg μία φορά την ημέρα, με βάση την ατομική αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η χρήση της ταδαλαφίλης δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

• **Ενήλικες άνδρες με στυτική δυσλειτουργία ή καλοήθη υπερπλασία του προστάτη:** Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με τη χρήση κατ' απαίτηση θεραπείας με ταδαλαφίλη, η συνιστώμενη δόση ταδαλαφίλης είναι τα 10 mg και λαμβάνεται πριν την προσδοκώμενη σεξουαλική δραστηριότητα με ή χωρίς τροφή. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Εάν συνταγογραφηθεί,

απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου από το θεράποντα ιατρό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση δόσεων άνω των 10 mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η δοσολογία της ταδαλαφίλης άπαξ ημερησίως, τόσο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας όσο και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, εάν συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου από το θεράποντα ιατρό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

• **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:** Εξαιτίας περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική κίρρωση (Child-Pugh Κατηγορία A και B), μετά από εφάπαξ δόσεις των 10 mg, μπορεί να εξετασθεί, μία αρχική δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως. Αν συνταγογραφηθεί η ταδαλαφίλη, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου από το θεράποντα ιατρό. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση (Child-Pugh Τάξη C) δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χορήγηση της ταδαλαφίλης δε συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ανδρες με σακχαρώδη διαβήτη*

*Ενήλικες άνδρες με στυτική δυσλειτουργία και καλοήθη υπερπλασία του προστάτη:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε άτομα κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Δισκία για από του στόματος χορήγηση.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ταδαλαφίλη ενισχύει τις υποταστικές δράσεις των νιτροδών. Το αποτέλεσμα αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στις συνδυασμένες επιδράσεις, τόσο των νιτροδών όσο και της ταδαλαφίλης, επί της μεταβολικής οδού μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Επομένως, η χορήγηση της ταδαλαφίλης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Η ταδαλαφίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από άνδρες με καρδιακή πάθηση, στους οποίους δε συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν 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 με 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.
- Η ταδαλαφίλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με απώλεια της όρασης στον έναν οφθαλμό λόγω μη-αρτηριτιδικής ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα εάν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί, ή δεν έχει συσχετισθεί, με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *Πριν τη θεραπεία με την ταδαλαφίλη*

- Η λήψη ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιούνται, ώστε να διαγνωστεί η δυσλειτουργία στύσης 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 δυσλειτουργία στύσης, 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 (βλέπε παράγραφο 5.1) και ενίσχυση των υποτασικών δράσεων των νιτροδών (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Πριν την έναρξη της θεραπείας με ταδαλαφίλη για την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για να αποκλειστεί η παρουσία καρκινώματος του προστάτη και να αξιολογηθούν προσεκτικά για καρδιαγγειακές παθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Η αξιολόγηση της στυτικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τον καθορισμό της πιθανής υποκείμενης αιτιολογίας και την αναγνώριση της κατάλληλης θεραπείας, μετά από κατάλληλη ιατρική εκτίμηση. Δεν είναι γνωστό εάν η ταδαλαφίλη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πυελική χειρουργική ή ριζική, χωρίς διατήρηση των επιχώριων νεύρων, προστατεκτομή.

##### *Καρδιαγγειακά*

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβλήματα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ασταθή στηθάγχη, κοιλιακή αρρυθμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και/ή το πλαίσιο κλινικών μελετών. Οι περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν αυτά τα συμβλήματα, 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.

Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις δε συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες της ΠΑΥ:

- ασθενείς με κλινικά σημαντική νόσο στην αορτική και μιτροειδή βαλβίδα
- ασθενείς με περικαρδιακή σύσπαση
- ασθενείς με περιοριστική ή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια
- ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
- ασθενείς με αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή
- ασθενείς με συμπτωματική στεφανιαία νόσο
- ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε αυτούς τους ασθενείς, η χρήση της ταδαλαφίλης δε συνιστάται.

Αγγειοδιασταλτικά δρώντα στους πνεύμονες μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (ΠΦΝ). Επειδή δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση ταδαλαφίλης σε ασθενείς με φλεβική αποφρακτική νόσο, η χορήγηση ταδαλαφίλης σε αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται. Εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος ενώ χορηγείται ταδαλαφίλη, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα σχετιζόμενης ΠΦΝ.

Η ταδαλαφίλη έχει ιδιότητες συστηματικής αγγειοδιαστολής που μπορεί να οδηγήσει σε παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες παθήσεις, όπως βαριά απόφραξη της αριστερής κοιλίας, μεγάλη έλλειψη υγρών, υπόταση που οφείλεται στο αυτόνομο νευρικό σύστημα ή ασθενείς με υπόταση σε ανάπαυση, θα μπορούσαν να επηρεαστούν δυσμενώς από παρόμοια αγγειοδιασταλτική επίδραση.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν  $\alpha_1$ -αποκλειστές, η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτώματα αρτηριακής υπότασης, σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Δε συνιστάται η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης με τη δοξασίνη.

Zenavil (5mg) - Στους ασθενείς που συγχρόνως λαμβάνουν αντιυπερτασικά 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 αντιυπερτασικής αγωγής.

### **Όραση**

Διαταραχές της όρασης και περιπτώσεις μη-αρτηριτιδικής ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης και των άλλων αναστολέων της PDE5. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι εάν συμβεί αιφνίδια απώλεια της όρασής του, θα πρέπει να σταματήσει τη λήψη της ταδαλαφίλης και να συμβουλευτεί άμεσα τον ιατρό του (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, συμπεριλαμβανομένης της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δε συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες, και η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται.

### **Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία**

Λόγω της αυξημένης έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης, της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και ελλείπει της δυνατότητας επηρεασμού της κάθαρσης με αιμοδιύλιση, η χορήγηση της ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση δε 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 δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν η ταδαλαφίλη συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό.

### **Πριαπισμός και ανατομικές δυσμορφίες του πέους**

Έχει αναφερθεί πριαπισμός σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PDE5. 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 πείκου ιστού, η οποία μπορεί να επιφέρει μόνιμη απώλεια της στυτικής ικανότητας.

Η ταδαλαφίλη θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή από ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως η κάμψη, η ίνωση των σπυραγγωδών σωμάτων ή η νόσος του Peyronie), ή ασθενείς με καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν για πριαπισμό (όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, ή η λευχαιμία).

### **Χρήση με επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4**

Η ταδαλαφίλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δυνητικούς αναστολείς του CYP3A4 (ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη και ερυθρομυκίνη) καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης κατά τη συγχορήγηση με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για τους ασθενείς με χρόνια λήψη ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, η χρήση της ταδαλαφίλης δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **Η ταδαλαφίλη 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 μη λαμβάνουν ταδαλαφίλη με τέτοιες συνδυασμένες θεραπείες.

### **Προστακυκλίνη και τα ανάλογά της**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ταδαλαφίλης συγχορηγούμενης με προστακυκλίνη ή τα ανάλογά της δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

**Βοσεντάνη**

Η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει αποδειχθεί οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

**Το Zenavil περιέχει λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

**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 κετοконаζόλη (200 mg ημερησίως), προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (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 κετοконаζόλη (400 mg ημερησίως), προκάλεσε τετραπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) και αύξηση της C<sub>max</sub> κατά 22%.
- Η ριτοναβίρη (200 mg δισ ημερησίως), ένας αναστολέας της πρωτεάσης, η οποία αναστέλλει τα CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) χωρίς αύξηση της C<sub>max</sub>. Η ριτοναβίρη (500 mg ή 600 mg δισ ημερησίως) προκάλεσε αύξηση στην έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) μίας εφάπαξ δόσης κατά 32% και μείωσε τη C<sub>max</sub> κατά 30%.
- Αν και δεν έχουν μελετηθεί ειδικές αλληλεπιδράσεις, άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης, όπως η σακουιναβίρη καθώς και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη και ο χυμός γκρέιπφρουτ, θα πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή διότι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης (βλέπε 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***Αντιμικροβιακά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ριφαμπικίνη)**

Ένας επαγωγέας του CYP3A4, η ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως), προκάλεσε μείωση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης κατά 88%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες μετρήσεις AUC 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.

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων επαγωγέων του CYP3A4, όπως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, ενδέχεται επίσης, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης.

**Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθελίνης-1 (π.χ. βοσεντάνη)**

Η βοσεντάνη (125 mg δύο φορές ημερησίως), ένα υπόστρωμα του CYP2C9 και CYP3A4 και μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19, μείωσε τη συστηματική έκθεση στην

ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) κατά 42% και τη C<sub>max</sub> κατά 27% μετά από πολλαπλές συγχωρηγούμενες δόσεις. Η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει αποδειχθεί οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την έκθεση (AUC και C<sub>max</sub>) της βοσεντάνη ή των μεταβολιτών της.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των συνδυασμών ταδαλαφίλης με άλλους ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης-1 δεν έχουν μελετηθεί.

### **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 ταδαλαφίλης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλέπε 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 ταδαλαφίλης (5-20 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 της ταδαλαφίλης 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.

#### *Αντιυπερτασικά (περιλαμβανομένων των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου)*

Η συγχωρήγηση της δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και της ταδαλαφίλης (5 mg ημερησίως και 20 mg εφάπαξ δόση) ενισχύει την υποτασική επίδραση αυτού του α-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 δε συστήνεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, εξετάστηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από την ταδαλαφίλη των υποτασικών δράσεων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελετήθηκαν σημαντικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων είτε ως μονοθεραπεία ή ως μέρος θεραπείας συνδυασμού, 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, από μόνα τους 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 αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν περισσότερα του ενός αντιυπερτασικά, 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 δε συνοδευόταν από συμπτώματα υπότασης στην πλειοψηφία των ασθενών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ταδαλαφίλη 20 mg ενδέχεται να προκαλέσει μία μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία (με εξαίρεση τους α-αποκλειστές - βλέπε 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 τη σύγχρονη λήψη αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα αναφορικά με την ενδεχόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

#### *Αναστολείς 5-άλφα αναγωγάσης*

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 αναγωγάσης (5-ARIs), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη συγχωρηγείται με 5-ARIs.

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

Όταν η ταδαλαφίλη 10 mg συγχωρηγώθηκε 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 συγχωρηγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

#### *Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) προκάλεσε αύξηση της έκθεσης (AUC) στην αιθινυλοιστραδιόλης κατά 26% και της C<sub>max</sub> κατά 70% συγκρινόμενη με από του στόματος αντισυλληπτικό που χορηγείται με εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική επίδραση της ταδαλαφίλης στη λεβονοργεστρέλη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση της αιθινυλοιστραδιόλης οφείλεται στην αναστολή του σχηματισμού θεικών αλάτων στο έντερο από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

#### *Τερβουταλίνη*

Μια παρόμοια αύξηση της AUC και της C<sub>max</sub> που παρατηρήθηκε με την αιθινυλοιστραδιόλη, μπορεί να αναμένεται με την από του στόματος χορηγούμενη τερβουταλίνη, πιθανότατα λόγω αναστολής του σχηματισμού θεικών αλάτων στο έντερο από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

#### *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 συγχωρηγηση 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 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 συγχωρηγώθηκε 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 τον 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.

#### *Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ. διγοξίνη)*

Η ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

#### *Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

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

#### Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ταδαλαφίλης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβή αποτελέσματα όσον αφορά στην εγκυμοσύνη, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή την επακόλουθη ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση 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. Η ταδαλαφίλη 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 (βλέπε 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 της ταδαλαφίλης στη στυτική δυσλειτουργία ή την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη***

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 δυσπενία, η οσφυαλγία και η μυαλγία, των οποίων η συχνότητα αυξάνεται με την αύξηση της δόσολογίας 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 7.116 ασθενείς υπό αγωγή με ταδαλαφίλη και 3.718 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (placebo)) στην κατ' επίκληση και την καθημερινή θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας καθώς και την 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, Παροδική αμνησία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
		Θάμβος όρασης, Αίσθημα που περιγράφεται ως πόνος στο μάτι	Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Οίδημα των βλεφάρων, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Μη-αρτηριτιδική 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>3</sup> , Κοιλιακή αρρυθμία <sup>3</sup>
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
	Εξάψεις	Υπόταση <sup>3</sup> , Υπέρταση	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>			
	Ρινική συμφόρηση	Δύσπνοια, Επίσταξη	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>			

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

1 Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είχαν ήδη προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).

2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και δεν αναφέρθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες.

3 Αναφέρθηκαν πιο συχνά όταν η ταδαλαφίλη χορηγήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### *Περιγραφή κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Μια ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα ανωμαλιών ΗΚΓ, η πρωτοπαθή 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 δε συνδέονταν με ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### *Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς άνω των 65 ετών που λαμβάνουν ταδαλαφίλη, είτε για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, είναι περιορισμένα. Σε κλινικές μελέτες με ταδαλαφίλη 5 mg για καθημερινή χρήση για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη αναφέρθηκαν πιο συχνά ζάλη και διάρροια σε ασθενείς άνω των 75 ετών.

#### *Περίληψη του προφίλ ασφάλειας της ταδαλαφίλης στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν σε ποσοστό  $\geq 10\%$  των ασθενών στο σκέλος θεραπείας με ταδαλαφίλη 40 mg, ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, πόνος στην πλάτη, δυσπεψία, έξαψη, μυαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα και πόνος στα άκρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παροδικές και γενικά ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Τα δεδομένα των ανεπιθύμητων ενεργειών περιορίζονται στην ηλικιακή ομάδα των ασθενών άνω των 75 ετών.

Σε μια βασική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συνολικά 323 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταδαλαφίλη, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 40 mg άπαξ ημερησίως και 82 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή (ταδαλαφίλη 11%, εικονικό φάρμακο 16%). Οι τριακόσιοι

πενήντα επτά (357) ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη βασική μελέτη εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι δόσεις που μελετήθηκαν ήταν τα 20 mg και 40 mg άπαξ ημερησίως.

#### Πίνακας με περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης σε ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη. Στον πίνακα επίσης περιλαμβάνονται μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή/και μετά την κυκλοφορία της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν οριστεί με συχνότητα εμφάνισης είτε ως «Μη γνωστές», αφού η συχνότητα σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα, είτε έχει αναφερθεί η συχνότητα με βάση τα δεδομένα της κλινικής μελέτης από τη βασική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ταδαλαφίλης.

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	Μη γνωστές <sup>1</sup>
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>				
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας <sup>5</sup>			Αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>				
Κεφαλαλγία <sup>6</sup>	Συγκοπή, Ημικρανία <sup>5</sup>	Επιληπτικοί σπασμοί <sup>5</sup> , Παροδική αμνησία <sup>5</sup>		Εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>2</sup> (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων)
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>				
	Θάμβος όρασης			Μη-αρτηριτιδική ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ), Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>				
		Εμβοές		Αιφνίδια κώφωση
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
	Αίσθημα παλμών <sup>2, 5</sup>	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος <sup>2, 5</sup> , Ταχυκαρδία <sup>2, 5</sup>		Ασταθής στηθάγχη, Κοιλιακή αρρυθμία, Έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>2</sup>
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
Εξάψεις	Υπόταση	Υπέρταση		

<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>				
Ρινοφαρυγγίτιδα (συμπεριλαμβανομένων της ρινικής συμφόρησης, ιγμορίτιδας και ρινίτιδας)	Επίσταξη			
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>				
Ναυτία, Δυσπεψία (συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακού άλγους / δυσφορίας <sup>3</sup> )	Έμετος, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση			
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Εξάνθημα	Κνίδωση <sup>5</sup> , Εφίδρωση αυξημένη (ιδρώτας) <sup>5</sup>		Σύνδρομο Stevens-Johnson, Αποφολιδωτική δερματίτιδα
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
		Αιματουρία		
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>				
Μυαλγία, Οσφυαλγία, Άλγος των άκρων (συμπεριλαμβανομένων των ενοχλήσεων των άκρων)				
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας <sup>4</sup>	Πριαπισμός <sup>5</sup> , Αιμορραγία πέους, Αιματοσπερμία		Παρατεταμένη στύση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Οίδημα προσώπου, Θωρακικό άλγος <sup>2</sup>			

#### Περιγραφή κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών

1 Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρονται στις μελέτες που κατατέθηκαν κατά την έγκριση του προϊόντος και δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιληφθεί στον πίνακα επειδή εμφανίστηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ή ως αποτέλεσμα των δεδομένων κλινικής μελέτης από τη χρήση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

2 Οι περισσότεροι από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αυτά τα συμβάματα, είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

3 Οι πραγματικοί όροι κατά MedDRA που περιλαμβάνονται είναι κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, κάτω κοιλιακό άλγος, άνω κοιλιακό άλγος και δυσφορία στομάχου.

4 Κλινικοί μη-MedDRA όροι που περιλαμβάνονται στις αναφορές είναι καταστάσεις μη-φυσιολογικής/υπερβολικής μηνορραγίας και συνθήκες αιμορραγίας, όπως μηνορραγία, μητρορραγία, μηνομητρορραγία, ή κολπική αιμορραγία.

5 Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιληφθεί στον πίνακα ως αποτέλεσμα των δεδομένων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ή της κλινικής μελέτης από τη χρήση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας και επιπλέον, οι εκτιμήσεις της συχνότητας βασίζονται μόνο σε 1 ή 2 ασθενείς που παρουσίασαν αυτήν την ανεπιθύμητη αντίδραση σε μια πιλοτική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της ταδαλαφίλης.

6 Η κεφαλαλγία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη αντίδραση. Κεφαλαλγία μπορεί να συμβεί κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ακόμη και αν η θεραπεία συνεχιστεί.

#### 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 2132040380/337, Φαξ: +30 2106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

Αλλαγή κωδικού πεδίου

#### **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 ισχυρός, εκλεκτικός, ανάδρομος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), του ενζύμου που ευθύνεται για την αποδόμηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP).

#### Στυτική δυσλειτουργία και καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

Όταν η σεξουαλική διέγερση προκαλεί τοπική απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, η αναστολή της PDE5, προκαλούμενη από την ταδαλαφίλη, επιτυγχάνει αυξημένα επίπεδα της cGMP στα σηραγγώδη σώματα. Αυτό οδηγεί σε χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών στα σηραγγώδη σώματα και εισροή αίματος εντός των ιστών του πέους, προκαλώντας έτσι στύση. Η ταδαλαφίλη δεν έχει καμία επίδραση στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε απουσία σεξουαλικής διέγερσης.

Η επίδραση της αναστολής της PDE5 από τη συγκέντρωση cGMP στα σηραγγώδη σώματα παρατηρείται επίσης στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και στην αγγειακή παροχή τους. Η προκύπτουσα αγγειακή χαλάρωση αυξάνει την αιμάτωση που μπορεί να είναι ο μηχανισμός με τον οποίο μειώνονται τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Αυτές οι αγγειακές επιδράσεις μπορεί να συμπληρώνονται από την αναστολή της δραστηριότητας των προσαγωγών νεύρων της κύστης και τη χάλωση των λείων μυϊκών ινών του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.

**Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση**

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με μία διαταραχή στην απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου από το αγγειακό ενδοθήλιο και επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων του cGMP εντός του πνευμονικού αγγειακού λείου μυός. Η PDE5 είναι η επικρατούσα φωσφοδιεστεράση στα πνευμονικά αγγεία. Αναστολή της PDE5 από την ταδαλαφίλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της cGMP, οδηγεί σε χαλάρωση των πνευμονικών αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και αγγειοδιαστολή του πνευμονικού αγγειακού τοιχώματος.

**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 σπυραγγωδών σωμάτων, τις λείες αγγειακές και σπλαγγχνικές μυϊκές ίνες, τις σκελετικές μυϊκές ίνες, τα αιμοπετάλια, τους νεφρούς, τους πνεύμονες και την παρεγκεφαλίδα. Η δράση της ταδαλαφίλης είναι περισσότερο ισχυρή προς την PDE5 σε σχέση με τις άλλες φωσφοδιεστεράσες. Η ταδαλαφίλη έχει ισχυρή 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, τον εγκέφαλο, τα αιμοφόρα αγγεία, το ήπαρ και 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 τα 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****Στυτική δυσλειτουργία**

Η ταδαλαφίλη, σε δόσεις 2 έως 100 mg έχει αξιολογηθεί σε 16 κλινικές μελέτες όπου συμμετείχαν 3.250 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με στυτική δυσλειτουργία ποικίλης βαρύτητας (ήπιας, μέτριας, σοβαρής μορφής), αιτιολογίας, ηλικίας των ασθενών (εύρους 21-86 ετών) και εθνικότητας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν στυτική δυσλειτουργία διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους. Στις μελέτες πρωταρχικής αποτελεσματικότητας σε γενικό πληθυσμό, ποσοστό 81% των ασθενών που έλαβαν ταδαλαφίλη ανέφεραν βελτίωση στη στυτική λειτουργία τους συγκριτικά με το 35% με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, οι ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, ανεξαρτήτως του βαθμού σοβαρότητας, ανέφεραν βελτίωση στις στύσεις τους με την ταδαλαφίλη (86%, 83%, και 72% για ήπιας, μέτριας και σοβαρής μορφής, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 45%, 42%, και 19% με το εικονικό φάρμακο). Στις μελέτες πρωταρχικής αποτελεσματικότητας, το 75% των σεξουαλικών επαφών ήταν επιτυχημένες σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη συγκριτικά με 32% με το εικονικό φάρμακο.

Η ταδαλαφίλη, σε δόσεις 2,5, 5, και 10 mg, που λαμβάνεται μια φορά ημερησίως, μελετήθηκε αρχικά σε 3 κλινικές μελέτες όπου συμμετείχαν 853 ασθενείς, διάφορων 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 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.

**Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη**

Η ταδαλαφίλη μελετήθηκε σε 4 κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων με τη συμμετοχή πάνω από 1.500 ασθενών 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 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.

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 405 ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ). Η επιτρεπόμενη θεραπεία περιελάμβανε βοσεντάνη (σταθερή δόση συντήρησης έως 125 mg δύο φορές ημερησίως) και χρόνια αντιπηκτική αγωγή, διγοξίνη, διουρητικά και οξυγόνο. Περισσότεροι από τους μισούς (53,3%) ασθενείς στη μελέτη λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με βοσεντάνη.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις πέντε ομάδες θεραπείας (ταδαλαφίλη 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ή εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς ήταν τουλάχιστον 12 ετών και είχαν διάγνωση ΠΑΥ ιδιοπαθούς αιτιολογίας, σχετιζόμενη με τη νόσο του κολλαγόνου, με τη χρήση ανορεξιογόνου, σχετιζόμενη με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), σχετιζόμενη με έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή σχετιζόμενη με χειρουργική αποκατάσταση συγγενούς διαφυγής από τη συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους (για παράδειγμα, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ανοικτού αρτηριακού πόρου). Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 54 έτη (εύρος 14 έως 90 ετών) και η πλειοψηφία των ασθενών ήταν καυκάσια φυλής (80,5%) και γυναίκες (78,3%). Οι αιτιολογίες της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) ήταν κυρίως ιδιοπαθής ΠΑΥ (61,0%) και σχετιζόμενη με αγγειακή νόσο οφειλόμενη σε κολλαγονικά νοσήματα (23,5%). Η πλειοψηφία των ασθενών που κατατάσσονταν στη λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) (65,2%) ή τη λειτουργική κατηγορία II (32,1 %). Η μέση απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6MWD) ήταν 343,6 μέτρα.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή την εβδομάδα 16, σε σχέση με το σημείο αναφοράς, στην απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6MWD). Μόνο η ταδαλαφίλη 40 mg πέτυχε το καθορισμένο από το πρωτόκολλο επίπεδο σημαντικότητας με προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο διάμεση αύξηση της 6MWD στα 26 μέτρα ( $p=0,0004$ , 95% CI: 9,5-44,0, Προκαθορισμένη μέθοδος Hodges-Lehman) (μέση τιμή 33 μέτρα, 95% CI: 15,2-50,3). Η βελτίωση στην απόσταση βάρδισης ήταν εμφανής από την 8<sup>η</sup> εβδομάδα θεραπείας. Σημαντική βελτίωση ( $p < 0,01$ ) στην 6MWD επιδείχθηκε την εβδομάδα 12 όταν στους ασθενείς ζητήθηκε να καθυστερήσουν να λάβουν το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης προκειμένου να αντικατοπτριστεί η κατώτατη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία της ΠΑΥ και τη λειτουργική κατηγορία κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και την 6MWD στο σημείο αναφοράς. Η προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (placebo) διάμεση αύξηση στην 6MWD ήταν 17 μέτρα ( $p=0,09$ , 95% CI: -7,1, 43,0, Προκαθορισμένη μέθοδος Hodges-Lehman) (μέση τιμή 23 μέτρα, 95% CI: -2,4, 47,8) στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 40 mg επιπρόσθετα στη συγχρηγούμενη βοσεντάνη ( $n=39$ ), και ήταν 39 μέτρα ( $p < 0,01$ , 95% CI: 13,0-66,0, Προκαθορισμένη μέθοδος Hodges-Lehman) (μέση τιμή 44 μέτρα, 95% CI: 19,7-69,0) στους ασθενείς που έλαβαν μόνο ταδαλαφίλη 40 mg ( $n= 37$ ).

Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στη λειτουργική κατηγορία κατά WHO την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοια στις ομάδες της ταδαλαφίλη 40 mg και του εικονικού φαρμάκου (23% έναντι 21%). Η επίπτωση της κλινικής επιδείνωσης έως την εβδομάδα 16 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη 40 mg (5%; 4 από 79 ασθενείς) ήταν μικρότερη από ό,τι στο εικονικό φάρμακο (16%; 13 από 82 ασθενείς). Οι μεταβολές στη βαθμολογία δύσπνοιας κατά Borg ήταν μικρές και μη σημαντικές τόσο με το εικονικό φάρμακο όσο και με την ταδαλαφίλη 40 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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 και της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Δείτε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.



## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η ταδαλαφίλη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση και η μέση μέγιστη μετρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) επιτυγχάνεται εντός χρονικού διαστήματος μέσης διάρκειας 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ταδαλαφίλης, μετά την από του στόματος χορήγηση, δεν έχει προσδιορισθεί.

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της ταδαλαφίλης δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής, επομένως 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 77 λίτρα στη σταθεροποιημένη κατάσταση, 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.

### Βιομεταβολισμός

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως στο κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 ισόμορφο. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το μεθυλοκατεχολογλουκονοϊδιο. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τουλάχιστον 13,000 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία ταδαλαφίλη προς την PDE5. Επομένως, δεν αναμένεται κλινική δράση του μεταβολίτη στις επιτυγχανόμενες συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα.

### Αποβολή

Η μέση κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση της ταδαλαφίλης είναι 3,4 l/h και ο μέσος χρόνος ημιζωής είναι 16 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 με το χρόνο και τη χορηγούμενη δόση. Σε δοσολογικό εύρος των 2,5 έως 20 mg, η έκθεση (AUC) αυξάνει γραμμικά ανάλογα με τη δόση. Στο δοσολογικό εύρος των 20 mg έως 40 mg, παρατηρείται μία λιγότερο αναλογική αύξηση στην έκθεση. Κατά τη διάρκεια λήψης ταδαλαφίλης 20 mg και 40 mg άπαξ ημερησίως, οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση (steady-state) στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών με τη χορήγηση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης και η έκθεση είναι περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερη από ότι μετά από μία μόνο δόση.

### Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

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.

Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που δεν λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με βοσεντάνη, ο μέσος όρος της έκθεσης στην ταδαλαφίλη στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 40 mg ήταν αυξημένος κατά 26% σε σύγκριση με αυτές των υγιών εθελοντών. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη C<sub>max</sub> σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μικρότερη κάθαρση της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών ή άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της από του 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, μετά τη χορήγηση μίας δόσης ταδαλαφίλης (5 έως 20 mg), η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης 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 υφίστανται αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση, η C<sub>max</sub> ήταν αυξημένη κατά 41% σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

Λόγω της αυξημένης έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη, της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της έλλειψης ικανότητας αποβολής μέσω αιμοδιύλισης, η ταδαλαφίλη δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης 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 τη χορήγηση δόσης των 10mg.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Αν συνταγογραφηθεί Zenavil απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση δόσεων άνω των 10 mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν συνταγογραφηθεί Zenavil για καθημερινή χρήση, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό.

Ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος (Child-Pugh Class C) δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χορήγηση ταδαλαφίλης σε αυτούς τους ασθενείς δε συνιστάται.

#### *Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη*

Η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν περίπου 19% μικρότερη από τις μετρήσεις AUC σε υγιείς εθελοντές. Οι διαφορές αυτές στην έκθεση δεν απαιτούν την προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

#### *Φυλή*

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει άτομα και ασθενείς από διαφορετικές εθνότητες, και δεν έχουν εντοπιστεί διαφορές στη μέση έκθεση στην ταδαλαφίλη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### *Φύλο*

Σε υγιείς γυναίκες και άνδρες, μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις ταδαλαφίλης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην έκθεση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

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

Δεδομένα μη-κλινικών μελετών δεν έδειξαν ευρήματα ότι είναι επιβλαβές για τον άνθρωπο με βάση τις συνήθεις φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας, τοξικότητας από επαναλαμβανόμενη δόση, γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας επί της αναπαραγωγής.

Δεν παρουσιάστηκαν ευρήματα τερατογένεσης ή εμβρυοτοξικότητας, σε αρουραίους ή ποντίκια στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις ταδαλαφίλης έως 1.000 mg/kg/ημερησίως. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική αναπτυξιακή μελέτη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις με χορηγούμενη δόση των 30 mg/kg/ημερησίως. Σε έγκυες αρουραίους η έκθεση (AUC) για μετρούμενο ελεύθερο

φάρμακο ήταν περίπου 18 φορές ανώτερη 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 την ανθρώπινη έκθεση 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. Βλέπε επίσης παράγραφο 5.1.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου:

- μονοϋδρική λακτόζη,
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη,
- νατριούχος κροσκαρμελλόζη,
- λαουρυλοθειικό νάτριο,
- μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
- στεατικό μαγνήσιο,

#### Επικάλυψη δισκίου

- υπρομελλόζη
- μονοϋδρική λακτόζη
- τριακετίνη
- διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- τάλκης
- 5 mg: οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)
- 10 mg: οξείδιο του σιδήρου ερυθρό και κίτρινο (E172)
- 20 mg: οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

### 6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PE/PVDC-Alu ή κυψέλες (blisters) οPa-Al-PVC/Al σε κουτιά των 2, 4, 8, 10, 12, 14, 28 και 84 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Medochemie Hellas A.E., Παστέρ 6, 115 21, Αθήνα  
Τηλ: 210 6413160, Φαξ: 210 6445375, E-mail: [greece@medochemie.com](mailto:greece@medochemie.com)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

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

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**