**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Diozi 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ταδαλαφίλης. Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 123 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg είναι: Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, οβάλ σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «5» στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι 10 mm x 6,0 mm σε διάμετρο και 3,3-3,9 mm σε πάχος.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες.

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

Θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ενήλικες άνδρες.

Το Diozi 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 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 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 Diozi (π.χ. τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα), ένα καθημερινό θεραπευτικό σχήμα με εφάπαξ χορήγηση με τις χαμηλότερες δόσεις Diozi 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 λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, με ή χωρίς τροφή. Για ενήλικες άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία για τις δύο καλοήθη υπερπλασία του προστάτη και της στυτικής δυσλειτουργίας η συνιστώμενη δόση είναι επίσης 5 mg και λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν ταδαλαφίλη 5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη πρέπει να εξετάσει μια εναλλακτική θεραπεία καθώς η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης 2,5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν έχει αποδειχθεί.

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.

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

*Άνδρες με ηπατική δυσλειτουργία*

H συνιστώμενη δόση του Diozi είναι 10 mg και λαμβάνεται πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την

ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-

Pugh), επομένως εάν συναγογραφηθεί, 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 10mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η εφάπαξ καθημερινή χορήγηση δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, εάν συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε διαβητικούς ασθενείς.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή 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 Diozi αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Diozi 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 αποκλείσθηκαν 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.

To Diozi αντενδείκνυται, σε ασθενείς με απώλεια της όρασης στον έναν οφθαλμό, λόγω μη- αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (ΝΑΙΟΝ), ανεξάρτητα εάν το επεισόδιο αυτό έχει συσχετισθεί, ή δεν έχει συσχετισθεί, με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Πριν τη θεραπεία με Diozi

Η λήψη ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιούνται, ώστε να διαγνωστεί η δυσλειτουργία στύσης 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 τους, 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 νιτρωδών (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με ταδαλαφίλη για 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 (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, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ασταθή στηθάγχη, κοιλιακή αρρυθμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος 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 σαφώς αιτιολογική συσχέτιση αυτών των συμβαμάτων με τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, το Diozi, τη σεξουαλική δραστηριότητα, ή το συνδυασμό όλων αυτών ή άλλων παραγόντων.

Στους ασθενείς που συγχρόνως λαμβάνουν αντιϋπερτασικά 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 αντιϋπερτασικής αγωγής.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν α1-αποκλειστές, η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτώματα αρτηριακής υπότασης, σε μερικούς ασθενείς (βλέπε 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 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 του Diozi και να συμβουλευτεί άμεσα έναν ιατρό (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της αυξημένης έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης, της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και ελλείψει της δυνατότητας επηρεασμού της κάθαρσης με αιμοδιύλιση, η εφάπαξ 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 εφάπαξ χορήγηση καθημερινού σχήματος δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν το Diozi συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το 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 Diozi θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή από ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως η κάμψη, η ίνωση των σηραγγωδών σωμάτων ή η νόσο 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 Diozi θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δυνητικούς 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Diozi 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 Diozi με τέτοιες συνδυασμένες θεραπείες.

Λακτόζη

Το Diozi περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης, όπως αναφέρονται παρακάτω, έχουν πραγματοποιηθεί με δόση 10mg και/ή 20 mg ταδαλαφίλης. Από αυτές τις μελέτες αλληλεπίδρασης όπου χορηγήθηκε μόνο η δόση των 10mg ταδαλαφίλης δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς το ενδεχόμενο κλινικά σχετικών 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)

της ταδαλαφίλης (10 mg) και αύξηση της Cmax κατά 15%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC και Cmax μετρήσεις με τη χορήγηση μόνης της ταδαλαφίλης. Η κετοκοναζόλη (400 mg ημερησίως), προκάλεσε τετραπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) και αύξηση της Cmax 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) της ταδαλαφίλης (20 mg) χωρίς μεταβολή της Cmax. Αν 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 (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυτές 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) της ταδαλαφίλης 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 φαινυτοϊνη και η καρβαμαζεπίνη, ενδέχεται επίσης, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης.

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 νιτρωδών. Επομένως, η χορήγηση του Diozi 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 Diozi (2,5 mg-20 mg), και η χορήγηση νιτρωδών θεωρείται ιατρικά απαραίτητη για μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, θα πρέπει να

παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά την τελευταία δόση του Diozi για να πραγματοποιηθεί η

έναρξη της χορήγησης του νιτρώδους. Σε τέτοιες καταστάσεις τα νιτρώδη θα πρέπει να χορηγούνται μόνο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με κατάλληλη καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

*Αντιϋπερτασικά (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 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 δεν συνίσταται (βλέπε 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

οποιουσδήποτε 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, εξετάσθηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από τη ταδαλαφίλη των υποτασικών δράσεων αντιϋπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελετήθηκαν σημαντικές κατηγορίες αντιϋπερτασικών 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, 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-ΙΙ 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 αντιϋπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν περισσότερα του ενός αντιϋπερτασικά, 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 συνοδευόταν από συμπτώματα υπότασης στην πλειοψηφία των ασθενών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη χορήγηση αντιϋπερτασικών

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 αντιϋπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιϋπερτασικά 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 (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Αναστολείς 5-α αναγωγάσης*

Σε κλινική μελέτη που συνέκρινε ταδαλαφίλη 5 mg συγχορηγούμενη με φιναστερίδη 5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου συγχορηγούμενου 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-α αναγωγάσης (5-ARIs), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη συγχορηγείται με 5-ARIs.

*Υποστρώματα CYP1A2 (π.χ θεοφυλλίνη)*

Όταν η ταδαλαφίλη 10 mg συγχορηγήθηκε 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 ηταν μικρή και δεν ήταν κλινικά σημαντική στην εν λόγω μελέτη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συγχορήγηση

αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αιθινυλοιστραδιόλη και τερβουταλίνη*

Η ταδαλαφίλη έχει δειχθεί ότι προκαλεί μία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης αιθινυλοιστραδιόλης. Μία παρόμοια αύξηση ενδέχεται να παρατηρηθεί με την από του

στόματος χορήγηση της τερβουταλίνης, αν και το κλινικό αποτέλεσμα είναι αβέβαιο.

*Αλκοόλ*

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ (μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 0,08%) δεν επηρεάσθηκαν από τη σύγχρονη χορήγηση της ταδαλαφίλης (10 mg ή 20 mg). Επιπλέον, δεν υπήρξαν μεταβολές στις

συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης 3 ώρες μετά τη συγχορήγηση 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 συγχορηγήθηκε με μικρότερες δόσεις αλκοόλ (0,6 g/kg βάρους) δεν παρατηρήθηκε υπόταση και η ζάλη εμφανίσθηκε με συχνότητα παρόμοια εκείνης με μόνη τη λήψη του αλκοόλ. H 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 η ταδαλαφίλη 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 ακετυλο-σαλικυλικό οξύ.

*Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Diozi δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ταδαλαφίλης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε

ζώα δεν δείχνουν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβή αποτελέσματα όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή την επακόλουθη ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό

μέτρο είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Diozi 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 Diozi 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 μηχανών**

Η ταδαλαφίλη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. 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 ήπιας 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 με εφάπαξ χορήγηση καθώς και στην καθημερινή θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη με εφάπαξ χορήγηση.

Συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥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** |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* | | | |
|  |  | Διαταραχές  υπερευαισθησίας | Αγγειοοίδημα2 |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | | | |
|  | Κεφαλαλγία | Ζάλη | Εγκεφαλικό επεισόδιο1  (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών  επεισοδίων),  Συγκοπή,  Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο1, Ημικρανία2, Επιληπτικοί σπασμοί, Παροδική αμνησία |
|  | | | |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |  | Θάμβος όρασης,  Αίσθημα που περιγράφεται ως  πόνος στο μάτι | Έλλειμμα στα οπτικά  πεδία,  Οίδημα των βλεφάρων, Υπεραιμία του επιπεφυκότα,  Μη-αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική  νευροπάθεια (NAION)2, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων2 |
| *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου* | | | |
|  |  | Εμβοές | Αιφνίδια κώφωση |
| *Καρδιακές διαταραχές*1 | | | |
|  |  | Tαχυκαρδία,  Αίσθημα παλμών | Έμφραγμα του  μυοκαρδίου, Ασταθής στηθάγχη2, Κοιλιακή αρρυθμία2 |
| *Αγγειακές διαταραχές* | | | |
|  | Εξάψεις | Υπόταση3  Υπέρταση |  |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* | | | |
|  | Ρινική συμφόρηση | Δύσπνοια  Επίσταξη |  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* | | | |
|  | Δυσπεψία  Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση | Κοιλιακό άλγος, |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | | | |
|  |  | Εξάνθημα,  Εφίδρωση αυξημένη  (ιδρώτας) | Κνίδωση,  Σύνδρομο Stevens- Johnson2, Αποφολιδωτική δερματίτιδα2 |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | | | |
|  | Οσφυαλγία,  Μυαλγία  Άλγος στα άκρα |  |  |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* | | | |
|  |  | Αιματουρία |  |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού* | | | |
|  |  | Αιμορραγία πέους,  Αιματοσπερμία | Παρατεταμένη στύση, Πριαπισμός2 |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | | | |
|  |  | Θωρακικό άλγος1 | Οίδημα προσώπου2,  Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος1,2 |

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

(2) Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη 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 αντιϋπερτασικά 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 δεν 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 για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, είναι περιορισμένα. Σε κλινικές μελέτες με ταδαλαφίλη που ελήφθησαν κατόπιν αιτήσεως για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, η διάρροια αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Σε κλινικές μελέτες με ταδαλαφίλη 5 mg που ελήφθησαν μία 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που είναι το εξής:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

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

H ταδαλαφίλη είναι ένας εκλεκτικός, ανάδρομος αναστολέας της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP)-εξειδικευμένης φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5). Με τη σεξουαλική διέγερση προκαλείται τοπική ελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου και με την αναστολή της PDE5 προκαλούμενη από τη 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, εάν δεν υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

Η επίδραση της αναστολής της PDE5 στη συγκέντρωση της cGMP στο σηραγγώδες σώμα παρατηρείται επίσης στον λείο μυ του προστάτη, στην ουροδόχο κύστη και στην αγγειακή παροχή τους. Η προκύπτουσα αγγειακή χαλάρωση αυξάνει την αιμάτωση, η οποία μπορεί να είναι ο μηχανισμός με τον οποίο μειώνονται τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Αυτές οι αγγειακές επιδράσεις μπορούν να συμπληρωθούν με αναστολή της προσαγωγικής νευρικής δραστηριότητας της ουροδόχου κύστης και χαλάρωση των λείων μυών 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, τις λείες αγγειακές και σπλαγχνικές 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 και 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 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 στο καρδιακό ρυθμό.

Σε μία μελέτη, όπου εξετάσθηκαν 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%).

Τρείς κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν με άνδρες για την εκτίμηση 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 απίθανη κλινική σημασία. Τα συμβάματα αυτά δεν συνοδεύτηκαν με μεταβολές σε άλλες παραμέτρους όπως η κινητικότητα, η μορφολογία και η FSH.

*Στυτική δυσλειτουργία*

Τρεις κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 1.054 περιπατητικοί ασθενείς, σχεδιάστηκαν για να προσδιορισθεί το χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση της δόσης για την αποτελεσματική ανταπόκριση στην ταδαλαφίλη. 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 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 εκ των οποίων 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 επιτυχών προσπαθειών ανά ασθενή, 48% σε εκείνους που έλαβαν 10 ή 20 mg ταδαλαφίλης (ευελιξία στο δοσολογικό σχήμα κατά επίκληση) σε σύγκριση με

17% σε εκείνους που έλαβαν 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 5mg και ταδαλαφίλη 2,5mg, αντιστοίχως, συγκριτικά με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Οι περισσότεροι ασθενείς στις τρεις 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 εγγραφούν πάνω από 1500 ασθενείς με σημεία και συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Η βελτίωση στη συνολική διεθνή βαθμολογία συμπτωμάτων του προστάτη με ταδαλαφίλη 5 mg στις τέσσερις μελέτες ήταν -4,8, -5,6, -6,1 και -6,3 σε σύγκριση με -2,2, -3,6, -3,8 και -4,2 με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις στη συνολική διεθνή βαθμολογία συμπτωμάτων προστάτη συνέβη ήδη από την 1η εβδομάδα. Σε μία από τις μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνονται επίσης ταμσουλοσίνη 0,4 mg ως δραστικό φάρμακο σύγκρισης, η βελτίωση της συνολικής διεθνούς συμπτωμάτων του προστάτη σκοράρει με ταδαλαφίλη 5 mg, ταμσουλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ήταν -6,3, -5,7 και -4,2 αντίστοιχα.

Μία από αυτές τις μελέτες αξιολόγησε βελτιώσεις στην στυτική δυσλειτουργία και σημείων και συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ασθενείς με αμφότερες τις συνθήκες. Οι βελτιώσεις στον τομέα της στυτικής λειτουργίας του διεθνούς δείκτη στυτικής λειτουργίας και τη συνολική βαθμολογία διεθνή συμπτωμάτων του προστάτη σε αυτή τη μελέτη ήταν 6,5 και -6,1 με ταδαλαφίλη 5 mg σε σύγκριση με το 1,8 και -3,8 με το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η μέση ανά θέμα ποσοστό των επιτυχών προσπαθειών της σεξουαλικής επαφής ήταν 71,9% με ταδαλαφίλη 5 mg σε σύγκριση με το 48,3% με το εικονικό φάρμακο.

Η διατήρηση του αποτελέσματος αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης με μία από τις μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η βελτίωση στη συνολική διεθνή συμπτωμάτων του προστάτη βαθμολογία δει στις 12 εβδομάδες διατηρήθηκε για μέχρι 1 επιπλέον χρόνο θεραπείας με ταδαλαφίλη 5 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 (βλέπε 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 (Cmax) 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 η ταδαλαφίλη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Η ώρα λήψης του φαρμάκου (πρωϊνής 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.

Bιομεταβολισμός

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως στο κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4 ισόμορφο. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το μεθυλο-κατεχολ-γλυκουρονίδιο. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τουλάχιστο 13.000 φορές λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία-ταδαλαφίλη προς τη 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 2,5 l/h και ο μέσος χρόνος ημιζωής 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 υγιή άτομα 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. Οι συγκεντρώσεις της σταθερής κατάστασης (steady-state) 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 άτομα χωρίς στυτική δυσλειτουργία.

Ειδικές ομάδες ασθενών

*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 υγιή άτομα 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 την εφάπαξ χορήγηση ταδαλαφίλης (5 έως 20 mg), η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης περίπου διπλασιάσθηκε, 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 άτομα με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υφίστανται αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση, η Cmax ήταν αυξημένη κατά 41% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

*Ηπατική ανεπάρκεια*

Η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης σε εθελοντές με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Α και Β κατά Child-Pugh) είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη έκθεση σε υγιείς εθελοντές, μετά τη 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 εφάπαξ χορήγηση της ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Αν συνταγογραφηθεί ταδαλαφίλη για εφάπαξ καθημερινή χρήση, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό.

*Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη*

Η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν περίπου 19% μικρότερη από τις AUC-μετρήσεις σε υγιή άτομα. Οι διαφορές αυτές στην έκθεση δεν απαιτούν την 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 ασφάλειας, τοξικότητα από επαναλαμβανόμενη δόση, γoνοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας επί της αναπαραγωγής.

Δεν παρουσιάσθηκαν ευρήματα τερατογένεσης ή εμβρυοτοξικότητας, σε αρουραίους ή ποντίκια στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις ταδαλαφίλης έως 1000 mg/kg/ημερησίως. Σε μία προ-γεννητική και μετα-

γεννητική 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,

προζελατινοποιημένο άμυλο,

άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου,

νατριούχο διασταυρούμενη καρμελλόζη,

λαουρυλοθειικό νάτριο,

στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου:

υπρομελλόζη (E464),

μονοϋδρική λακτόζη,

διοξείδιο του τιτανίου (E171),

τριακετίνη,

τάλκη (E553b),

κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172),

ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

**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**

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες από PVC/PCTFE/αλουμινίου.

4, 14, 28 και 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDICAL PHARMAQUALITY Α.Ε.

Ελαιών 54, Κηφισιά

14564 Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 3506233

Fax: +30 210 8079888

E-mail: [anestis@medicalpq.gr](mailto:anestis@medicalpq.gr)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

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

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {DD month YYYY}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {DD month YYYY}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>