

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIGION 5 mg καψάκια, μαλακά.

LIGION 10 mg καψάκια, μαλακά.

LIGION 20 mg καψάκια, μαλακά.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 5 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 24,20 mg ελαίου σόγιας ραφινάρισμένο και 48,38 mg πολυοξυλιωμένου κικελαίου.

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 10 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 48,39 mg ελαίου σόγιας ραφινάρισμένο και 96,77 mg πολυοξυλιωμένου κικελαίου.

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 20 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 96,78 mg ελαίου σόγιας ραφινάρισμένο και 193,53 mg πολυοξυλιωμένου κικελαίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

Τα μαλακά καψάκια των 5 mg είναι λευκά/κίτρινα, μεγέθους 2, ωοειδή μαλακά καψάκια. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 9,6 mm και το πλάτος είναι περίπου 6,4 mm.

Τα μαλακά καψάκια των 10 mg είναι λευκά/κίτρινα, μεγέθους 5, ωοειδή μαλακά καψάκια. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 12,7 mm και το πλάτος είναι περίπου 7,5 mm.

Τα μαλακά καψάκια των 20 mg είναι λευκά/κίτρινα, μεγέθους 10, ωοειδή μαλακά καψάκια. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 14,7 mm και το πλάτος είναι περίπου 9,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ligion 5 mg, 10 mg and 20 mg ενδείκνυται για:

- Θεραπεία ενήλικων ανδρών με στυτική δυσλειτουργία. Χωρίς να υπάρχει σεξουαλική διέγερση, δεν Για να μπορεί να επιτευχθεί η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, απαιτείται σεξουαλική διέγερση.

Το Ligion 5 mg ενδείκνυται για:

- Θεραπεία ενήλικων ανδρών με συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη

Το Ligion 20 mg ενδείκνυται για:

- Θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης που κατατάσσεται στις λειτουργικές κατηγορίες II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), με στόχο τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση (βλέπε παράγραφο 5.1). Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην ιδιοπαθή ΠΑΥ (ΙΠΑΥ) και στην ΠΑΥ που σχετίζεται με την αγγειακή νόσο οφειλόμενη σε νοσήματα κολлагόνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Στυτική δυσλειτουργία ενήλικων ανδρών

Γενικά, η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 10 mg πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα ανεξάρτητα από την κατανάλωση φαγητού. Στους ασθενείς στους οποίους δόση των 10 mg δεν είναι επαρκής, πιθανόν θα πρέπει να καταναλωθεί η δόση του ενός καψακίου των 20 mg. Η δόση μπορεί να ληφθεί τουλάχιστον 30 λεπτά πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Η μέγιστη συχνότητα δόσης είναι μία φορά ημερησίως.

Το καψάκιο των 10 mg και των 20 mg προορίζεται για χρήση πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα και δεν συνίσταται για συνεχόμενη καθημερινή χρήση.

Σε ασθενείς που αναμένουν μία συχνή χρήση της ταδαλαφίλης (δηλ. τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα) ίσως να θεωρείται κατάλληλη η αγωγή με τις χαμηλότερες δόσεις ταδαλαφίλης, σύμφωνα με την επιλογή του ασθενούς και την κρίση του γιατρού.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνιστώμενη δόση ένα μαλακό καψάκιο των 5 mg μία φορά την ημέρα, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά.

Η καταλληλότητα της συνεχούς χρήσης της καθημερινής αγωγής θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά.

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη σε ενήλικους άνδρες

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα μαλακό καψάκιο των 5 mg μία φορά την ημέρα το οποίο πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά, με ή χωρίς την κατανάλωση φαγητού. Ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη χρήση ταδαλαφίλης των 5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη θα πρέπει να εξετάσουν μία εναλλακτική θεραπεία από τη στιγμή που δεν έχει επιτευχθεί η αποτελεσματικότητα των χαμηλότερων δόσεων της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικους άνδρες, που υποβάλλονται και στις δύο θεραπείες για καλοήθη υπερπλασία του προστάτη και για στυτική δυσλειτουργία, είναι ένα μαλακό καψάκιο των 5 mg λαμβανόμενο περίπου την ίδια ώρα καθημερινά.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει μόνο εφόσον παρακολουθείται από έναν γιατρό με εμπειρία στην θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg (2 x 20 mg) μία φορά ημερησίως ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

- *Ενήλικοι άνδρες με στυτική δυσλειτουργία ή με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη:* Ρύθμιση της δοσολογίας δεν απαιτείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10 mg για θεραπεία κατ'επίκληση. Η χορήγηση ταδαλαφίλης των 5 mg μία φορά ημερησίως για τη θεραπεία της στυτικής

δυσλειτουργίας ή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δε συνίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2.)

- *Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:* Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 40 mg ημερησίως, με βάση την εξατομικευμένη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Η χορήγηση της ταδαλαφίλης δεν συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

- *Ενήλικοι άνδρες με στυτική δυσλειτουργία ή με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη:* Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με την κατά παραγγελία χρήση ταδαλαφίλης, η συνιστώμενη δόση ταδαλαφίλης είναι 10 mg πριν την αναμενόμενη σεξουαλική δραστηριότητα, με ή χωρίς την κατανάλωση φαγητού. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Εάν συνταγογραφηθεί, απαιτείται η 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. Η καθημερινή αγωγή με ταδαλαφίλη και για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας και για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία; επομένως εφόσον συνταγογραφηθεί, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου από το θεράποντα ιατρό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2.).
- *Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:* Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική κίρρωση (κατηγορίας A και B κατά Child-Pugh), μετά από εφάπαξ δόση των 10 mg, η αρχική δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να εξετάζεται. Αν συνταγογραφηθεί ταδαλαφίλη, απαιτείται από το θεράποντα ιατρό εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου. Η χορήγηση της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh), δεν έχει μελετηθεί και επομένως δεν συστήνεται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη

Ενήλικοι άνδρες με στυτική δυσλειτουργία και καλοήγη 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 τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Μαλακές κάψουλες για από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Το Ligion περιέχει έλαιο σόγιας ραφινρισμένο. Επομένως, το Ligion αντενδείκνυται στους ασθενείς με αλλεργία στο φιστίκι ή τη σόγια.
- Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ταδαλαφίλη ενισχύει τις υποτασικές 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 δεν 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 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 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 ταδαλαφίλη

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

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας με ταδαλαφίλη για καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για να αποκλειστεί η παρουσία καρκίνου του προστάτη και να αξιολογηθούν προσεκτικά για καρδιαγγειακές παθήσεις (βλέπε παράγραφο 4.3).

Καρδιαγγειακά

Σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα 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 συμβάντα, είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρόλα αυτά, δεν είναι εφικτό να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των συμβάντων με τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, σεξουαλική δραστηριότητα, ή το συνδυασμό όλων αυτών ή άλλων παραγόντων.

Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση:

- Ασθενείς με κλινικά σημαντική πάθηση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας
- Ασθενείς με περικαρδιακή σύσπαση
- Ασθενείς με περιοριστική ή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια
- Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
- Ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες
- Ασθενείς με συμπτωματική στεφανιαία νόσο
- Ασθενείς με μη-ελεγχόμενη υπέρταση

Καθώς δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε αυτούς τους ασθενείς, δεν συστήνεται η χρήση της.

Τα πνευμονικά αγγειοδιασταλτικά μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών με πνευμονική φλεβική αποφρακτική νόσο (PVOD). Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση ταδαλαφίλης σε ασθενείς με φλεβική αποφρακτική νόσο, η χορήγηση ταδαλαφίλης σε τέτοιους ασθενείς δεν συστήνεται. Αν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος ενώ χορηγείται ταδαλαφίλη, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα σχετιζόμενης PVOD.

Η ταδαλαφίλη έχει ιδιότητες συστηματικής αγγειοδιαστολής που μπορεί να οδηγήσουν σε παροδικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν προσεκτικά κατά πόσο οι ασθενείς τους με ορισμένες υποκείμενες παθήσεις, όπως βαριά απόφραξη της αριστερής κοιλιακής παροχής, μεγάλη έλλειψη υγρών, αυτόνομη υπόταση ή ασθενείς με υπόταση σε ανάπαυση, θα μπορούσαν αναπόφευκτα να επηρεαστούν αρνητικά από αυτές τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις.

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.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν α1-αποκλειστές, η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση ταδαλαφίλης και δοξαζοσίνης.

Όραση

Διαταραχές της όρασης και περιπτώσεις μη-αρτηριτιδικής ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης και των άλλων PDE5 αναστολέων. Αναλύσεις των δεδομένων παρατήρησης, υποδεικνύουν έναν αυξημένο κίνδυνο για οξύ επεισόδιο NAION, σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία κατόπιν έκθεσης στην ταδαλαφίλη ή σε άλλους αναστολείς PDE5. Καθώς αυτό ενδέχεται να αφορά σε όλους τους ασθενείς που εκτίθενται στην ταδαλαφίλη, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ότι εάν συμβεί αιφνίδια απώλεια της όρασής του, θα πρέπει να διακόψει τη λήψη της ταδαλαφίλης και να συμβουλευτεί άμεσα τον ιατρό του (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, περιλαμβανομένης της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες και η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται.

Μείωση ακοής ή αιφνίδια απώλεια ακοής

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

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω αυξημένης έκθεσης σε ταδαλαφίλη (AUC), περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της έλλειψης ικανότητας επηρεασμού της κάθαρσης μέσω διύλισης, η ταδαλαφίλη δεν συστήνεται 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). Εάν η ταδαλαφίλη συνταγογραφηθεί για χρήση κατ'επίκληση, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό. Η χορήγηση καθημερινού σχήματος δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), και επομένως η χορήγηση της ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση δεν συνιστάται.

Πριαπισμός και ανατομικές δυσμορφίες του πέους

Ο πριαπισμός έχει αναφερθεί 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 βοήθεια. 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 σηραγγωδών σωμάτων ή η νόσος του Peyronie), ή από ασθενείς με καταστάσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν για πριαπισμό (όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, ή η λευχαιμία).

Χρήση με επαγωγείς ή αναστολείς CYP3A4

Η ταδαλαφίλη 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).

Δε συνιστάται η χρήση της ταδαλαφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια δυνητικούς αναστολείς του CYP3A4, όπως ριφαμπικίνη (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 μην λαμβάνουν ταδαλαφίλη με τέτοιες συνδυασμένες θεραπείες.

Προστακυκλίνη και τα ανάλογά της

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της ταδαλαφίλης με προστακυκλίνη ή με ανάλογά της δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, 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 Ligion περιέχει έλαιο σόγιας ραφινάρισμένο. Εάν είστε αλλεργικός στις αραχίδες ή στη σόγια, μην χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Εμπεριέχει επίσης πολυοξυλιωμένο κικέλαιο** το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

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 στη ταδαλαφίλη

Αναστολείς κυτοχρώματος P450

Αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. κετοконаζόλη)

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_{max} κατά 15%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC και C_{max} 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_{max} κατά 22%.

Αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη)

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 αύξηση της C_{max}. Η ριτοναβίρη (500 mg ή 600 mg δις ημερησίως) προκάλεσε αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) κατά 32% και μείωση της C_{max} κατά 30% συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC και C_{max} μετρήσεις μετά από μονή δόση ταδαλαφίλης.

Εάν και δεν έχουν μελετηθεί ειδικές αλληλεπιδράσεις, άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης, όπως η σακουϊναβίρη καθώς και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη και ο χυμός-γκρέιπφρουτ, θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή διότι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως, η συχνότητα εμφάνισης 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% και της C_{max} κατά 46%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC και C_{max} 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 φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, ενδέχεται επίσης, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθελίνης-1 (π.χ. βοσεντάνη)

Η βοσεντάνη (125 mg δις ημερησίως), ένα υπόστρωμα του CYP2C9 και CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19, μείωσε τη συστηματική έκθεση στην ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) κατά 42% και τη C_{max} κατά 27% μετά από συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων. Η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει αποδειχθεί οριστικά (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.1). Η ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την έκθεση (AUC και C_{max}) στη βοσεντάνη ή τους μεταβολίτες της.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των συνδυασμών της ταδαλαφίλης και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθελίνης-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 του CIALIS 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 λάμβαναν 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 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 συγχρόνηση της δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και της ταδαλαφίλης (5 mg ημερησίως και 20 mg σαν μονή 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 συστήνεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στις μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών, δεν αναφέρθηκαν τέτοιες επιδράσεις με τη συγχρόνηση 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, εξετάστηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από την ταδαλαφίλη των υποτασικών δράσεων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελετήθηκαν σημαντικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, είτε από μόνα τους ή σε συνδυασμένη χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη), αναστολέων του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) (εναλαπρίλη), αποκλειστών 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 εμφανίστηκε να συσχετίζονται με το βαθμό του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Σε αυτό το πλαίσιο, 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 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 συμβάντα 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.

Ριοσιγουάτη

Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονται 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 αναγωγής

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

Υποστρώματα CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη)

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

Από του στόματος χρήση αντισυλληπτικού χαπιού

Σε σταθερή κατάσταση, η ταδαλαφίλη (40 mg ημερησίως) προκάλεσε αύξηση της έκθεσης της αιθινυλοιστραδιόλης (AUC) κατά 26% και της C_{max} κατά 70% σε σχέση με το από του στόματος αντισυλληπτικό που χορηγήθηκε με εικονικό φάρμακο. Στατιστικά δεν παρατηρήθηκε σημαντική δράση της ταδαλαφίλης στη λεβονοργεστρέλη γεγονός που υποδηλώνει ότι η δράση της αιθινυλοιστραδιόλης οφείλεται στην αναστολή της σουλφώματος του εντέρου από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη.

Τερβουταλίνη

Η ταδαλαφίλη έχει δειχθεί ότι προκαλεί μία αύξηση στην AUC και στην C_{max} της αιθυλοιστραδιόλης, και μία παρόμοια αύξηση ενδέχεται να παρατηρηθεί με την από του στόματος χρήση τερβουταλίνης, πιθανόν λόγω της αναστολής της θείωσης του εντέρου από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη.

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 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 εμφανίστηκε με συχνότητα παρόμοια εκείνης με μόνη τη λήψη του αλκοόλ. Η επίδραση του αλκοόλ στη γνωστική λειτουργία δεν ενισχύθηκε από την ταδαλαφίλη (10 mg).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450

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

Υποστρώματα CYP2C9 (π.χ. R-βαρφαρίνη)

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

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (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 ημερησίως) δεν παρουσιάζει σημαντική κλινική δράση σχετικά με τη φαρμακοκινητικές ιδιότητες 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 τη μεταγεννητική 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. Εάν 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

Ταδαλαφίλη στην στυτική δυσλειτουργία ή την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Πίνακας με περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατεγράφησαν από αυθόρμητες αναφορές και σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) (περιλαμβάνουν συνολικά 7.116 ασθενείς υπό αγωγή με ταδαλαφίλη και 3.718 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (placebo) στην κατ' επίκληση και στην καθημερινή θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας καθώς και στην καθημερινή θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
		Διαταραχές υπερευαισθησίας	Αγγειοοίδημα ²
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Εγκεφαλικό επεισόδιο ¹ (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων), Συγκοπή, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ¹ , Ημικρανία ² , Επιληπτικές κρίσεις, 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) ² , Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων ²
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>			
		Εμβοές	Αιφνίδια κώφωση
<i>Καρδιακές διαταραχές¹</i>			
		Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Ασταθής στηθάγχη ² , Κοιλιακή αρρυθμία ²
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
	Εξάψεις	Υπόταση ³ , Υπέρταση	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
	Ρινική συμφόρηση	Δύσπνοια, Επίσταξη	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
	Δυσπεψία	Κοιλιακό άλγος, Έμετος, Ναυτία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
		Εξάνθημα	Κνίδωση, Σύνδρομο Stevens-Johnson ² , Αποφολιδωτική δερματίτιδα ² , Υπεριδρωσία (εφίδρωση)

<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών</i>			
	Οσφυαλγία, Μυαλγία, Άλγος στα άκρα		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
		Αιματουρία	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
		Παρατεταμένη στύση	Πριαπισμός, Αιμορραγία πέους, Αιμοσπερμία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
		Θωρακικό άλγος ¹ , Περιφερικό οίδημα, Κόπωση	Οίδημα προσώπου ² , Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ^{1,2}

(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 κολλική 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 τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, είναι περιορισμένα. Σε κλινικές μελέτες κατ' επίκληση χορήγησης της ταδαλαφίλης, για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, η αναφορά της διάρροιας ήταν πιο συχνή στους ασθενείς άνω των 65 ετών. 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.

Ταδαλαφίλη στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάστηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με 40 mg ταδαλαφίλης, ήταν η κεφαλαλγία, ναυτία, οσφυαλγία, δυσπεψία, έξαψη, μυαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα και πόνος στα άκρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παροδικές και γενικά ήπιες ή μέτριες βαρύτητας. Τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα.

Στην βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συνολικά 323 ασθενείς έλαβαν ταδαλαφίλη σε δόσεις που κυμαίνονται από 2,5 mg έως 40 mg άπαξ ημερησίως και 82 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή (ταδαλαφίλη 11%, εικονικό φάρμακο 16%). Τα τριακόσια πενήντα επτά (357) άτομα που ολοκλήρωσαν την βασική μελέτη εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι δόσεις που μελετήθηκαν ήταν τα 20 mg και τα 40 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας με περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη. Στον πίνακα περιλαμβάνονται επίσης ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και/ή μετά την κυκλοφορία της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν οριστεί με συχνότητα εμφάνισης "Μη γνωστή", καθώς η συχνότητα σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα ή τους έχει αποδοθεί συχνότητα με βάση τα κλινικά δεδομένα από την βασική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη με ταδαλαφίλη.

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 ¹
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>				
	Διαταραχές υπερευαισθησίας ⁵			Αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>				
Κεφαλαλγία ⁶	Συγκοπή, Ημικρανία ⁵	Επιληπτικοί σπασμοί ⁵ , Παροδική αμνησία ⁵		Εγκεφαλικό επεισόδιο ² (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων)
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>				
	Θάμβος όρασης			Μη-αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ), Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>				
		Εμβοές		Αιφνίδια απώλεια ακοής
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
	Αίσθημα παλμών ^{2,5}	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ^{2,5} , Ταχυκαρδία ^{2,5}		Ασταθής στηθάγχη, Κοιλιακή αρρυθμία, Έμφραγμα του μυοκαρδίου ²
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
Εξάνψεις	Υπόταση	Υπέρταση		
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>				
Ρινοφαρυγγίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της ρινικής συμφόρησης, της συμφόρησης των κόλπων του προσώπου και της ρινίτιδας)	Επίσταξη			
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>				
Ναυτία, Δυσπεψία	Έμετος,			

(περιλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους/ενόχλησης ³)	Γαστροισοφαγική παλινδρόμηση			
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Εξάνθημα	Κνίδωση ⁵ , Υπεριδρωσία (εφίδρωση) ⁵		Σύνδρομο Stevens-Johnson, Αποφολιδωτική δερματίτιδα
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
		Αιματουρία		
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών</i>				
Μυαλγία, Οσφυαλγία, Άλγος στα άκρα (συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας του άκρου)				
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας ⁴	Πριαπισμός ⁵ , Αιμορραγία πέους, Αιμοσπερμία		Παρατεταμένη στύση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Οίδημα προσώπου, Θωρακικό άλγος ²			

Περιγραφή κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών

(1) Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρθηκαν στις μελέτες έγκρισης και δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιληφθεί στον πίνακα ως αποτέλεσμα της παρακολούθησης κυκλοφορίας του προϊόντος ή και κλινικών μελετών από τη χρήση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

(2) Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που εμφάνισαν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

(3) Οι ορολογίες κατά MedDRA που περιλαμβάνονται είναι κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και δυσφορία του στομάχου.

(4) Κλινικός όρος που δεν αναφέρεται στο MedDRA προκειμένου να συμπεριληφθούν αναφορές για καταστάσεις μη φυσιολογικής/υπερβολικής έμμηνης αιμορραγίας, όπως μηνορραγία, μητρορραγία, μηνομητρορραγία ή κολπική αιμορραγία.

(5) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συμπεριληφθεί στον πίνακα σαν αποτέλεσμα της μετά κυκλοφορίας του προϊόντος ή από δεδομένα κλινικών μελετών από τη χρήση ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, και επιπροσθέτως οι εκτιμήσεις της συχνότητας βασίζονται μόνο σε 1 ή 2 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν την ανεπιθύμητη ενέργεια στην βασική μελέτη με ταδαλαφίλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο.

(6) Η κεφαλαλγία ήταν η πιο συνήθως αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Η κεφαλαλγία είναι πιθανό να εμφανιστεί κατά την έναρξη της θεραπείας, η οποία μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου εφόσον συνεχιστεί η θεραπεία.

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 συστήματος αναφοράς στον

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Απλές 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, όπως απαιτείται. 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, αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP).

Στυτική δυσλειτουργία και καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

Με τη σεξουαλική διέγερση προκαλείται τοπική ελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου και με την αναστολή της PDE5 προκαλούμενη από την ταδαλαφίλη, επιτυγχάνονται αυξημένα επίπεδα της cGMP στα σηραγγώδη σώματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών και επιτρέποντας την αθρόα εισροή του αίματος στον πεικίο ιστό, επιτυγχάνεται η στύση. Δεν επιτυγχάνεται η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας εάν δεν υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

Η επίδραση της αναστολής της PDE5 στη συγκέντρωση της cGMP στα σηραγγώδη σώματα παρατηρείται επίσης στις λείες μυϊκές ίνες του προστάτη, της ουροδόχου κύστης και των αγγειακών παροχών τους. Η προκύπτουσα αγγειακή χαλάρωση αυξάνει την αιμάτωση και αυτό μπορεί να 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 νευρικής δραστηριότητας των προσαγωγών νεύρων της ουροδόχου κύστης και από τη χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με δυσλειτουργία στην απελευθέρωση του οξειδίου του αζώτου από το αγγειακό ενδοθήλιο και επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων cGMP στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων. Η PDE5 είναι η επικρατούσα φωσφοδιεστεράση στα πνευμονικά αγγεία. Η αναστολή της PDE5 από την ταδαλαφίλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της cGMP οδηγώντας σε χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων και σε αγγειοδιαστολή του πνευμονικού αγγειακού δένδρου.

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 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 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

Στυτική δυσλειτουργία

Η ταδαλαφίλη σε δόσεις των 2 έως 100 mg έχει αξιολογηθεί σε 16 κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 3.250 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με στυτική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών (ήπια, μέτρια, σοβαρή), αιτιολογιών, ηλικιών (εύρους 21-86 ετών), και εθνικοτήτων. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν στυτική δυσλειτουργία διάρκειας τουλάχιστον ενός έτους. Στις κύριες μελέτες αποτελεσματικότητας γενικών πληθυσμών, το 81% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ταδαλαφίλη ανέφεραν ότι οι στύσεις τους βελτιώθηκαν, συγκριτικά με το 35% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo). Επίσης, ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία σε όλες τις κατηγορίες βαρύτητας ανέφεραν βελτιωμένες στύσεις ενώ ταυτόχρονα έλαβαν ταδαλαφίλη (86%, 83% και 72% για ήπια, μέτρια και σοβαρή, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 45%, 42% και 19% με εικονικό φάρμακο). Στις κύριες μελέτες αποτελεσματικότητας, το 75% των προσπαθειών σεξουαλικής επαφής ήταν επιτυχής στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη, σε σύγκριση με το 32% με εικονικό φάρμακο.

Για την αξιολόγηση των δόσεων της ταδαλαφίλης μια φορά ημερησίως σε δόσεις 2,5, 5, και 10 mg διεξήχθησαν αρχικά 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, 50% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 2,5 mg συγκριτικά με ποσοστό 31 και 37% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στη μελέτη ασθενών με στυτική δυσλειτουργία οφειλόμενη σε σακχαρώδη διαβήτη ο μέσος όρος των κατ' άτομο επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 41 και 46% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg και ταδαλαφίλη 2,5 mg, αντίστοιχως, συγκριτικά με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Οι περισσότεροι ασθενείς στις τρεις 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 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 5 mg ταδαλαφίλης, ταμσουλοσίνη και εικονικό φάρμακο ήταν -6,3, -5,7 και -4,2 αντίστοιχα.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 405 ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η επιτρεπτή αρχική 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 είχαν ηλικία τουλάχιστον 12 ετών και είχαν διαγνωστεί με ΠΑΥ που ήταν ιδιοπαθής, σχετιζόμενη με νόσο του κολλαγόνου, σχετιζόμενη με 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 καυκάσιος 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 στη 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 8η 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 συγχρηγοούμενη 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 ταδαλαφίλη 40 mg μόνο ($n= 37$).

Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στη λειτουργική κατηγορία κατά WHO έως την εβδομάδα 16 ήταν παρόμοιο στην ομάδα που έλαβε ταδαλαφίλη 40 mg και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (23% έναντι 21%). Η επίπτωση της κλινικής επιδείνωσης έως την εβδομάδα 16 στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 40 mg (5%, 4 στους 79 ασθενείς) ήταν μικρότερη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (16%, 13 στους 82 ασθενείς). Οι μεταβολές στη βαθμολογία δύσπνοιας του Borg ήταν μικρές και μη σημαντικές τόσο με το εικονικό φάρμακο (placebo) 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. 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 (C_{max}) 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 μετά από χορήγηση μονής δόσης 10 mg) δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 77 λίτρα σε σταθερή 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.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η μέση κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση της ταδαλαφίλης είναι 3.4 l/h σε σταθερή κατάσταση 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. Μεταξύ 20 mg και 40 mg παρατηρείται μία λιγότερο αναλογική αύξηση της έκθεσης. Με τη χορήγηση 20 mg και 40 mg δόσεων ταδαλαφίλης μία φορά ημερησίως, επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών συγκεντρώσεις πλάσματος σταθερής κατάστασης (steady-state) με τη δοσολογία μία φορά ημερησίως, και η έκθεση είναι περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερη από εκείνη μετά από μία μονή δόση.

Φαρμακοκινητική ομάδων ασθενών

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 χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση βοσεντάνης, μετά τη χορήγηση 40 mg ταδαλαφίλης, η μέση έκθεση ταδαλαφίλης σε σταθερή κατάσταση ήταν 26% υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη C_{max} σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν χαμηλότερη κάθαρση της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

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 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_{max} ήταν αυξημένη κατά 41% σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης. Εξαιτίας της αυξημένης έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης, της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της έλλειψης ικανότητας να επηρεάσει την κάθαρση με αιμοκάθαρση, η ταδαλαφίλη δεν 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 10 mg. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Εάν συνταγογραφηθεί το Ligion, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση μεγαλύτερων των 10 mg δόσεων ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση ταδαλαφίλης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν συνταγογραφηθεί το Ligion μία φορά την ημέρα, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό.

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

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

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

Γένος

Εθελοντές και ασθενείς από διαφορετικές εθνοτικές ομάδες συμπεριελήφθησαν σε φαρμακοκινητικές μελέτες και δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην τυπική έκθεση σε ταδαλαφίλη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φύλο

Σε υγιείς εθελοντές, γυναίκες και άνδρες, μετά από χορήγηση μόνης και πολλαπλών δόσεων ταδαλαφίλης, δεν παρατηρήθηκαν δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές 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 ασφάλειας, τοξικότητα 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 καψακίου:

Ελαίο σόγιας ραφινρισμένο
Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη
Πολυοξυλιωμένο κικέλαιο
Πολυαιθυλενογλυκερίδια λαουρικά
Συμπολυμερή
Βουτυλυδροξυανισόλη

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη
Γλυκερίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία blister PVC/PE/PVdC-Αλουμινίου σε κουτιά των 2, 4, 8, 10, 12, 14, 28 και 84 μαλακών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GAP A.E., Αγησιλάου 46, 173 41, Αγ. Δημήτριος, Αθήνα, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί εθνικά]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί εθνικά]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί εθνικά]