

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EPULGAN 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 278 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Απαλό κίτρινο, οβάλ, αμφίκυρτο δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, χαραγμένο με “20” στη μία πλευρά και σκέτο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EPULGAN ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) 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 κολλαγόνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση της θα πρέπει να γίνεται μόνο από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg (2 x 20 mg) μία φορά ημερησίως ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Το EPULGAN προορίζεται για από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

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

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 90 ημερών.

Σοβαρή υπόταση (< 90/50 mm Hg).

- 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 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).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης σε 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).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακές

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

- 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.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλφα 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-αρτηριδικής 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 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 το γιατρό 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 και ιστορικό προηγούμενης απώλειας ακοής), 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.

Οι ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) δεν έχουν μελετηθεί και επομένως δεν συστήνεται η χορήγηση της ταδαλαφίλης.

Πριαπισμός και ανατομική δυσμορφία του πέους

Έχει αναφερθεί πριαπισμός σε άνδρες που έλαβαν PDE5 αναστολείς. Οι ασθενείς που εμφανίζουν 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 πείκτου 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 CYP3A4 επαγωγείς ή αναστολείς

Στους ασθενείς με χρόνια λήψη ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, η χρήση ταδαλαφίλης δεν συστήνεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως κετοконаζόλη ή ριτοναβίρη, η χρήση της ταδαλαφίλης δεν συστήνεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης της ταδαλαφίλης με άλλους PDE5 αναστολείς ή άλλες θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν να μην λαμβάνουν ταδαλαφίλη με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Προστακυκλίνη και τα ανάλογά της

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ταδαλαφίλης συγχορηγούμενης με προστακυκλίνη ή

αναλόγων της δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συστήνεται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Βοσεντάνη

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

Το EPULGAN περιέχει λακτόζη

Το EPULGAN περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το EPULGAN περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων ουσιών στην ταδαλαφίλη

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450

Αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. κετοконаζόλη)

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης (200 mg ημερησίως) με μονή δόση ταδαλαφίλης (10 mg) προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και αύξηση της C_{max} κατά 15%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες μετρήσεις AUC και C_{max} μετά τη χορήγηση μόνο της ταδαλαφίλης. Η κετοконаζόλη (400 mg ημερησίως), προκάλεσε τετραπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της μονής δόσης της ταδαλαφίλης (20 mg) και αύξηση της C_{max} κατά 22%.

Αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη)

Η ριτοναβίρη (200 mg δύο φορές ημερησίως) η οποία αναστέλλει το CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) μετά από μονή δόση ταδαλαφίλης (20 mg) χωρίς αύξηση της C_{max} . Η ριτοναβίρη (500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε την έκθεση (AUC) μετά από μονή δόση ταδαλαφίλης (20 mg) κατά 32% και μείωσε τη C_{max} κατά 30%.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

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

Η βοσεντάνη (125 mg δύο φορές ημερησίως), υπόστρωμα του CYP2C9 και του CYP3A4 και μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, του 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 συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη υπό θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει αποδειχθεί οριστικά (βλέπε παραγράφους 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 ενδοθηλίνης-1 δεν έχουν μελετηθεί.

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 μετρήσεις AUC και C_{max} μετά από χορήγηση μόνο της ταδαλαφίλης (10 mg).

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. Αυτή η αλληλεπίδραση είχε διάρκεια περισσότερο από 24 ώρες και δεν ήταν

πλέον ανιχνεύσιμη όταν είχαν περάσει 48 ώρες από την τελευταία δόση της ταδαλαφίλης. Επομένως, η χορήγηση της ταδαλαφίλης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αντιυπερτασικά (περιλαμβανομένων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου)

Η συγχορήγηση δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και ταδαλαφίλης (5 mg ημερησίως και 20 mg εφάπαξ δόση) ενισχύει την υποτασική επίδραση αυτού του άλφα αποκλειστή σε σημαντικό βαθμό. Η επίδραση αυτή διαρκεί τουλάχιστον δώδεκα ώρες και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα, περιλαμβανομένης 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 συγχορήγηση με αλφουζοσίνη ή ταμσουλοσίνη.

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, εξετάστηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από την ταδαλαφίλη (10 και 20 mg) των υποτασικών δράσεων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελετήθηκαν σημαντικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων είτε σε μονοθεραπεία είτε ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας. Σε ασθενείς που λάμβαναν πολλαπλά αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα και στους οποίους η υπέρταση δεν ελεγχόταν επαρκώς, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι είχαν καλά ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, στους οποίους η μείωση ήταν ελάχιστη και παρόμοια με αυτήν των υγιών ατόμων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, η ταδαλαφίλη 20 mg ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία (με εξαίρεση τη δοξαζοσίνη - βλέπε παραπάνω) είναι γενικά μικρή και δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική.

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).

Αλκοόλ

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση με ταδαλαφίλη (10 mg ή 20 mg). Επιπλέον, δεν υπήρξαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης μετά τη συγχορήγηση με αλκοόλ. Η ταδαλαφίλη (20 mg) δεν ενίσχυσε τη μέση ελάττωση της αρτηριακής πίεσης που προκλήθηκε από το αλκοόλ [0,7 g/kg βάρους ή περίπου 180 ml – 40% αλκοόλ (βότκα) σε άνδρα 80 kg βάρους] αλλά σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Η επίδραση του αλκοόλ στη γνωστική λειτουργία δεν ενισχύθηκε από την ταδαλαφίλη (10 mg).

Υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη)

Όταν η ταδαλαφίλη (10 mg) συγχορηγήθηκε με τη θεοφυλλίνη (μη-εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης) δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Η μόνη φαρμακοδυναμική επίδραση ήταν μία μικρή (3,5 bpm) αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Υποστρώματα του CYP2C9 (π.χ. R-βαρφαρίνη)

Η ταδαλαφίλη (10 mg και 20 mg) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση (AUC) στην S-βαρφαρίνη ή την R-βαρφαρίνη (υποστρώματα του CYP2C9) και δεν επηρέασε το χρόνο προθρομβίνης που προκλήθηκε από την βαρφαρίνη.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

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

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ. διγοξίνη)

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

Από του στόματος αντισυλληπτικό δισκίο

Σε σταθερή κατάσταση, η ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) αύξησε την έκθεση στην αιθινυλεστραδιόλη (AUC) κατά 26% και τη C_{max} κατά 70% σε σύγκριση με τη χορήγηση του από του στόματος αντισυλληπτικού μαζί με εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ταδαλαφίλης στη λεβονοργεστρέλη, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η επίδραση της αιθινυλεστραδιόλης οφείλεται στην αναστολή της θείωσης του εντέρου από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι ασαφής.

Τερβουταλίνη

Παρόμοια αύξηση της AUC και της C_{max} με αυτήν που παρατηρήθηκε με την αιθινυλεστραδιόλη μπορεί να αναμένεται με την από του στόματος χορήγηση τερβουταλίνης, πιθανότατα λόγω αναστολής της θείωσης του εντέρου από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι ασαφής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της ταδαλαφίλης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβή αποτελέσματα όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την επακόλουθη ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως μέτρο προφύλαξης, προτιμάται να αποφεύγεται η χρήση της ταδαλαφίλης στη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοδυναμικής/τοξικολογίας σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της ταδαλαφίλης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Το EPULGAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη 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

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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 μέτριας βαρύτητας. Τα δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα.

Στην βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συνολικά 323 ασθενείς έλαβαν ταδαλαφίλη σε δόσεις που κυμαίνονταν 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.

Εκτίμηση συχνοτήτων: 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> | | | | |
| | Αντιδράσεις 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> | | | | |
| Εξάψεις | Υπόταση | Υπέρταση | | |
| <i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i> | | | | |
| Ρινοφαρυγγίτιδα (περιλαμβανομένης της ρινικής συμφόρησης, της συμφόρησης των κόλπων του προσώπου και της ρινίτιδας) | Επίσταξη | | | |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i> | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Ναυτία, Δυσπεψία (περιλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους/ ενόχλησης ³) | Έμετος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση | | | |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> | | | | |
| | Εξάνθημα | Κνίδωση ⁵ , Εφίδρωση αυξημένη (ιδρώτας) ⁵ | | Σύνδρομο Stevens- Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα |
| <i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i> | | | | |
| Μυαλγία, Οσφυαλγία Πόνος στα άκρα (περιλαμβανομένης της ενόχλησης των άκρων) | | | | |
| <i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i> | | | | |
| | | Αιματουρία | | |
| <i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i> | | | | |
| | Αυξημένη αιμορραγία στη μήτρα ⁴ | Πριαπισμός ⁵ , αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία | | Παρατεταμένη στύση |
| <i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i> | | | | |
| | Οίδημα προσώπου, θωρακικό άλγος ² | | | |

(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 περιληφθεί στον πίνακα ως αποτέλεσμα της παρακολούθησης κυκλοφορίας του προϊόντος ή των δεδομένων από κλινικές μελέτες από τη χρήση της ταδαλαφίλης στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, η εκτίμηση της συχνότητας έχει βασιστεί μόνο σε 1 ή 2 ασθενείς, που παρουσίασαν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, στην βασική μελέτη με ταδαλαφίλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo).

(6) Η κεφαλαλγία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί πονοκέφαλος, ο οποίος 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 Οργανισμού 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 με στυτική δυσλειτουργία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ταδαλαφίλη είναι ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), του ενζύμου που ευθύνεται για τη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). 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 εκλεκτικός αναστολέας της PDE5. Η PDE5 είναι ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται στις λείες μυϊκές ίνες των σπαραγγωδών 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 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, 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

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Τυχαίοποιημένη, 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 τυχαίοποιήθηκαν 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 καυκάσιας 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 8^η εβδομάδα θεραπείας. Σημαντική βελτίωση ($p < 0,01$) στην 6MWD επιδείχθηκε την εβδομάδα 12 όταν στους ασθενείς ζητήθηκε να καθυστερήσουν να λάβουν το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης προκειμένου να αντικατοπτριστεί η κατώτατη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την αιτιολογία της ΠΑΥ και τη λειτουργική κατηγορία κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και την 6MWD στο σημείο αναφοράς. Η προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο (placebo) διάμεση αύξηση στην 6MWD ήταν 17 μέτρα ($p = 0,09$, 95% CI: -7,1, 43,0, Προκαθορισμένη μέθοδος Hodges-Lehman) (μέση τιμή 23 μέτρα, 95% CI: -2,4, 47,8) στους ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 40 mg επιπρόσθετα στη συγχρηγούμενη βοσεντάνη ($n=39$), και ήταν 39 μέτρα ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0-66,0, Προκαθορισμένη μέθοδος Hodges-Lehman) (μέση τιμή 44 μέτρα, 95% CI: 19,7-69,0) στους ασθενείς που έλαβαν 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.

Επιπρόσθετα, βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) παρατηρήθηκαν με την ταδαλαφίλη 40 mg στα πεδία σωματικής λειτουργικότητας, φυσικού ρόλου, σωματικού άλγους, γενικής υγείας, ζωτικότητας και κοινωνικής λειτουργικότητας του SF-36. Δεν παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στα πεδία συναισθηματικού ρόλου και ψυχικής υγείας του SF-36. Βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) παρατηρήθηκαν με την ταδαλαφίλη 40 mg στις βαθμολογίες EuroQoL (EQ-5D) US και UK που περιελάμβαναν την κινητικότητα, την αυτο-φροντίδα, τις συνήθειες δραστηριοτήτες, τον πόνο/ενόχληση, το άγχος/κατάθλιψη, καθώς και στην κλίμακα οπτικών αναλόγων (VAS).

Καρδιοπνευμονική αιμοδυναμική εξέταση πραγματοποιήθηκε σε 93 ασθενείς. Η ταδαλαφίλη 40 mg αύξησε την καρδιακή παροχή (0,6 L/min) και μείωσε τις πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις (-4,3 mm Hg) και την πνευμονική αγγειακή αντίσταση (-209 dyn.s/cm⁵) σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς ($p < 0,05$). Ωστόσο, οι μετέπειτα αναλύσεις έδειξαν ότι οι μεταβολές σε σχέση με το σημείο αναφοράς στις καρδιοπνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με ταδαλαφίλη 40 mg δεν διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo).

Μακροχρόνια θεραπεία

357 ασθενείς από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Από αυτούς, 311 ασθενείς είχαν λάβει ταδαλαφίλη για τουλάχιστον 6 μήνες και 293 για 1 έτος (διάμεση έκθεση 365 ημέρες, εύρος 2 έως 415 ημέρες). Στους ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα, το ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος είναι 96,4%. Επιπλέον, η απόσταση βάρδισης 6 λεπτών και η λειτουργική κατηγορία κατά WHO έδειξαν να είναι σταθερές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη για 1 έτος.

Η ταδαλαφίλη 20 mg 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 μελέτη, όπου εξετάστηκαν οι επιδράσεις της ταδαλαφίλης στην όραση με χρήση της δοκιμασίας Farnsworth-Munsell 100-hue test, δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο). Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τη χαμηλή εκλεκτικότητα της ταδαλαφίλης προς τη PDE6 σε σχέση με την εκλεκτικότητα προς τη PDE5. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι αναφορές μεταβολών στην αντίληψη των χρωμάτων ήταν σπάνιες (< 0,1%).

Τρεις κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε άνδρες για την εκτίμηση των ενδεχόμενων επιδράσεων της ταδαλαφίλης στη σπερματογένεση και χορηγήθηκαν 10 mg (σε μελέτη 6 μηνών) και 20 mg (σε μελέτη 6 μηνών και σε μία μελέτη 9 μηνών) ταδαλαφίλης 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ταδαλαφίλη σε μία ή περισσότερες 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 (C_{max}) επιτυγχάνεται εντός χρονικού διαστήματος μέσης διάρκειας 4 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 (πρωινής έναντι βραδινής χορήγησης 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 771 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 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 3,4 l/h σε σταθερή κατάσταση και ο μέσος τελικός 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 δοσολογικό εύρος από 2,5 έως 20 mg, η έκθεση στην ταδαλαφίλη (AUC) αυξάνεται αναλογικά με τη δόση σε υγιή άτομα. Σε δόσεις από 20 mg έως 40 mg, παρατηρείται λιγότερο από αναλογική αύξηση της έκθεσης. Στη διάρκεια δοσολογίας ταδαλαφίλης στα 20 mg και στα 40 mg άπαξ ημερησίως, συγκεντρώσεις πλάσματος σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν σε 5 ημέρες και η έκθεση είναι περίπου 1,5 φορά της έκθεσης μετά από μία μονή δόση.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που δεν λάμβαναν ταυτόχρονη βοσεντάνη, ο μέσος όρος της έκθεσης σε ταδαλαφίλη σε σταθερή κατάσταση μετά από δόση 40 mg ήταν αυξημένος κατά 26% σε σύγκριση με αυτόν σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη C_{max} σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μικρότερη κάθαρση της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Ειδικές ομάδες

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 μετά από δόση 10 mg. 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 ανεπάρκεια 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.

Λόγω της αυξημένης έκθεσης σε ταδαλαφίλη (AUC), της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της έλλειψης ικανότητας επηρεασμού της κάθαρσης μέσω διύλισης, η ταδαλαφίλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η έκθεση (AUC) της ταδαλαφίλης σε άτομα 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. Αν συνταγογραφηθεί ταδαλαφίλη, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα ιατρό. Δεν υπάρχουν

διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση δόσεων άνω των 10 mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Οι ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χορήγηση ταδαλαφίλης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται.

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 μετά από δόση 10 mg. Οι διαφορές αυτές στην έκθεση δεν απαιτούν την προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Φυλή

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν συμπεριλάβει άτομα και ασθενείς από διαφορετικές εθνικές ομάδες και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην τυπική έκθεση στην ταδαλαφίλη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φύλο

Σε υγιείς γυναίκες και άνδρες, μετά από μονή δόση και πολλαπλές δόσεις ταδαλαφίλης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά ουσιαστικές διαφορές. 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 μετρούμενη ελεύθερη δραστική ουσία 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

Μονοϋδρική λακτόζη
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη

Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη
Τριακετίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή blisters Aclar/PVC//Al σε χάρτινα κουτιά των:
2, 4, 8, 12, 14, 15, 28, 30, 56 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ