

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Newmen[®] 5mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 77mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επιμήκη ανοιχτού καφέ χρώματος επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ενήλικες άνδρες.

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

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

Το Newmen[®] δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Στυτική δυσλειτουργία σε ενήλικες άνδρες

Γενικά, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg και λαμβάνεται πριν την προβλεπόμενη σεξουαλική δραστηριότητα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

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

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

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

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

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

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

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη σε ενήλικες άνδρες

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg και λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Για τους ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καλοήθη υπερπλασία του προστάτη ταυτόχρονα με στυτική δυσλειτουργία η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg και λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα καθημερινά. Οι ασθενείς που δεν ανέχονται την ταδαλαφίλη 5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη θα πρέπει εξετάσουν μία εναλλακτική θεραπεία καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης 2,5 mg για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι άνδρες

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άνδρες με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10 mg για την κατ'επίκληση αγωγή. Η καθημερινή χορήγηση ταδαλαφίλης 2,5 mg ή 5 mg τόσο για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας όσο και για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Άνδρες με ηπατική δυσλειτουργία

Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με κατ'επίκληση χρήση ταδαλαφίλης η συνιστώμενη δόση του Newmen® είναι 10 mg και λαμβάνεται πριν τη σεξουαλική δραστηριότητα και ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), επομένως απαιτείται η εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα γιατρό, πριν τη χορήγηση του φαρμάκου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση δόσεων άνω των 10 mg ταδαλαφίλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

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

Άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Το Newmen® διατίθεται σε 5, 10 και 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

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

Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ταδαλαφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των 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 του Newmen® αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

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

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

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

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 Newmen®

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 γιατροί 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).

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

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

Καρδιαγγειακά

Σοβαρά καρδιαγγειακά 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 συμβαμάτων με τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, την ταδαλαφίλη, τη σεξουαλική δραστηριότητα, ή το συνδυασμό όλων αυτών ή άλλων παραγόντων.

Στους ασθενείς που συγχρόνως λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, η ταδαλαφίλη μπορεί να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά την έναρξη της ημερήσιας θεραπείας μεταδαλαφίλη, 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 συμπτώματα αρτηριακής υπότασης, σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης με τη δοξασίνη.

Όραση

Διαταραχές της όρασης και περιπτώσεις μη-αρτηριτιδικής ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης και των άλλων αναστολέων της PDE5. 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 σταματήσει τη λήψη του Newmen® και να συμβουλευτεί άμεσα το γιατρό του (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μείωση ακοής ή αιφνίδια απώλεια ακοής

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

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Πριαπισμός και ανατομικές δυσμορφίες του πέους

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

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

Χρήση με αναστολείς CYP3A4

Το Newmen® 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).

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 Newmen® με τέτοιες συνδυασμένες θεραπείες.

Λακτόζη

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Επιδράσεις άλλων ουσιών στην ταδαλαφίλη

Αναστολείς κυτοχρώματος P450

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4. Ένας εκλεκτικός αναστολέας του CYP3A4, η κετοκοναζόλη (200 mg ημερησίως), προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) 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 κετοκοναζόλη (400 mg ημερησίως), προκάλεσε τετραπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) και αύξηση της C_{max} κατά 22%. Η ριτοναβίρη (200 mg δις ημερησίως), ένας αναστολέας της

πρωτεάσης, η οποία αναστέλλει το CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 προκάλεσε διπλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης (20 mg) χωρίς αύξηση της C_{max} . Αν και δεν έχουν μελετηθεί ειδικές αλληλεπιδράσεις, άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης, όπως η σακουϊναβίρη καθώς και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη και ο χυμός-γκρέιπφρουτ, θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή διότι ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναφέρονται στην παράγραφο 4.8, ενδέχεται να αυξηθεί.

Μεταφορείς

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

Επαγωγείς κυτοχρώματος P450

Ένας επαγωγέας του CYP3A4, η ριφαμπικίνη, προκάλεσε μείωση της έκθεσης (AUC) της ταδαλαφίλης κατά 88%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες AUC-μετρήσεις με τη χορήγηση μόνης της ταδαλαφίλης (10 mg). Αυτή η ελάττωση στην έκθεση, μπορεί πιθανά να αναμένεται να προκαλέσει μείωση της αποτελεσματικότητας της ταδαλαφίλης. Το εύρος της μείωσης της αποτελεσματικότητας δεν είναι γνωστό. Άλλοι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη, ενδέχεται επίσης, να μειώσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ταδαλαφίλης.

Επιδράσεις της ταδαλαφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Νιτρώδη

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

Αντιϊπερτασικά (περιλαμβανομένων των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου)

Η συγχορήγηση της δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και της ταδαλαφίλης (5 mg ημερησίως και 20 mg εφάπαξ δόση) ενισχύει την υποτασική επίδραση αυτού του α-αποκλειστή σε σημαντικό βαθμό. Η επίδραση αυτή διαρκεί τουλάχιστον δώδεκα ώρες και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα, περιλαμβανομένης και της συγκοπής. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός δεν 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. Παρόλα αυτά, συνιστάται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιουδήποτε α-αποκλειστή 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, όπως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) (εναλαπρίλη), αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων (μετοπρολόλη), θειαζιδικά διουρητικά (βεντροφλουαζίδη) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (διαφόρων μορφών και δόσεων, από μόνα τους ή σε συνδυασμένη χορήγηση με θειαζίδες, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, και/ή α-αποκλειστές). Η ταδαλαφίλη (δόση των 10 mg, εκτός από τις μελέτες με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II και με αμλοδιπίνη όπου χορηγήθηκε δόση των 20 mg) δεν είχε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με οποιαδήποτε από τις φαρμακευτικές αυτές κατηγορίες. Σε μία άλλη κλινική φαρμακολογική μελέτη, η ταδαλαφίλη (20 mg) μελετήθηκε σε συνδυασμό με έως 4 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν περισσότερα του ενός αντιυπερτασικά, οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης σε περιπατητική κατάσταση εμφανίσθηκε να συσχετίζονται με το βαθμό του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Περαιτέρω, στους ασθενείς της μελέτης των οποίων η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη, η ελάττωση ήταν πολύ μικρή και παρόμοια εκείνης που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Στους ασθενείς της μελέτης των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ήταν καλά ελεγχόμενη, η ελάττωση ήταν μεγαλύτερη, αν και η ελάττωση αυτή 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 συμβάματα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ταδαλαφίλη με ή χωρίς τη σύγχρονη λήψη αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα αναφορικά με την ενδεχόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Ριοσιγουάτη

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

Αναστολείς 5-ααναγωγίας

Σε κλινική μελέτη που συνέκρινε ταδαλαφίλη 5 mg συγχρηγούμενη με φιναστερίδη 5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου συγχρηγούμενου 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-ααναγωγίας (5-ARIs), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ταδαλαφίλη συγχρηγείται με 5-ARIs.

Υποστρώματα CYP1A2 (π.χ.θεοφυλλίνη)

Όταν η ταδαλαφίλη 10 mg συγχρηγώθηκε 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 συγχρηγώση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Αιθινυλοιστραδιόλη και τερβουταλίνη

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

Αλκοόλ

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ (μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 0,08%) δεν 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 εμφανίσθηκε 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 χρόνοπροθρομβίνης που προκλήθηκε από τη βαρφαρίνη.

Ασπιρίνη

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

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Newmen® δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ταδαλαφίλης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβή αποτελέσματα όσον αφορά στην εγκυμοσύνη, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή την επακόλουθη ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ταδαλαφίλης στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί. Το Newmen® 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 παράγραφο 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 αναφορών της ζάλης ήταν παρόμοια στην ομάδα της ταδαλαφίλης με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή τους στην ταδαλαφίλη πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Πίνακας με περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατεγράφησαν από αυθόρμητες αναφορές και σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) [περιλαμβάνουν συνολικά 8.022 ασθενείς υπό αγωγή με ταδαλαφίλη και 4.422 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο (placebo)] στην κατ' επίκληση και στην καθημερινή θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας καθώς και στην καθημερινή θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

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

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
		Διαταραχές υπερευαισθησίας	Αγγειοοίδημα ²
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Εγκεφαλικό επεισόδιο ¹ (συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων), Συγκοπή, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ¹ , Ημικρανία ² , Επιληπτικοί σπασμοί ² , 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(ΝΑΙΟΝ) 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, Γαστρο-οισοφαγική 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 και του συνδετικού ιστού</i>			
	Οσφυαλγία, Μυαλγία Άλγος στα άκρα		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
		Αιματουρία	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
		Παρατεταμένη στύση	Πριαπισμός,Αιμορραγία πέους, 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 τη κυκλοφορία του προϊόντος και δεν αναφέρθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες.

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

Περιγραφή κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς άνω των 65 ετών που λαμβάνουν ταδαλαφίλη, είτε για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ή για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας

του προστάτη, είναι περιορισμένα. Σε κλινικές μελέτες κατ' επίκληση χορήγησης της ταδαλαφίλης, για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, η 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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης-οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Απλές ημερήσιες δόσεις έως 500 mg έχουν χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως 100 mg έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, θα πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή. Η αιμοδιάλυση συνεισφέρει αμελητέα στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ταδαλαφίλη είναι ένας εκλεκτικός, ανάδρομος αναστολέας της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP)-εξειδικευμένης φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5). 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 στα σηραγγώδη σώματα και επιτρέποντας την αθρόα εισροή του αίματος στον πεϊκό ιστό, επιτυγχάνεται η στύση. Δεν επιτυγχάνεται η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας εάν δεν υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Σε μία μελέτη, όπου 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 την PDE6 σε σχέση με την εκλεκτικότητα προς την PDE5. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, οι αναφορές μεταβολών στην αντίληψη των χρωμάτων ήταν σπάνιες (< 0,1%)

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

Στυτική δυσλειτουργία

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

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 186 ασθενείς (142 εκ των οποίων έλαβαν ταδαλαφίλη και 44 έλαβαν εικονικό φάρμακο) με δευτεροπαθή στυτική δυσλειτουργία

οφειλόμενη σετραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η χορήγηση της ταδαλαφίλης βελτίωσε σημαντικά τη στυτικήλειτουργία και οδήγησε σε ένα μέσο όρο επιτυχών προσπαθειών ανά ασθενή 48% σε εκείνους πουέλαβαν 10 ή 20 mg ταδαλαφίλης (με ευελιξία στο δοσολογικό σχήμα, «κατ' επίκληση») σε σύγκριση με 17% σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Για την αξιολόγηση των δόσεων της ταδαλαφίλης μια φορά ημερησίως σε δόσεις 2,5, 5, και 10 mgδιεξήχθησαν αρχικά 3 κλινικές μελέτες όπου συμμετείχαν 853 ασθενείς, διάφορων ηλικιών (εύρους21-82 ετών) και εθνικοτήτων, με στυτική δυσλειτουργία ποικίλης βαρύτητας (ήπιας, μέτριας, σοβαρήςμορφής) 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 πουέλαβαν ταδαλαφίλη5mg και 50% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη2,5mg συγκριτικά με ποσοστό 31%και 37% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στη μελέτη ασθενών με στυτικήδυσλειτουργία οφειλόμενη σε σακχαρώδη διαβήτη ο μέσος όρος των κατ' άτομο επιτυχημένωνσεξουαλικών επαφών ήταν 41% και 46% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη5 mg καιταδαλαφίλη2,5 mg,αντιστοίχως, συγκριτικά με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Οι περισσότεροι ασθενείς στις 3 αυτές μελέτες είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη κατ' επίκληση αγωγήμε αναστολείς PDE5. Σε μία μετέπειτα μελέτη, 217 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβειθεραπεία με αναστολείς PDE5 τυχαιοποιήθηκαν σε ταδαλαφίλη5 mg μία φορά την ημέρα έναντι τουεικονικού φαρμάκου. Κατά άτομο, ο μέσος όρος των επιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 68%για αυτούς που έλαβαν ταδαλαφίλησε σύγκριση με το 52% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη

Η ταδαλαφίλη μελετήθηκε σε 4 κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων με τη συμμετοχή πάνω από1500 ασθενών με σημεία και συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Η βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη σε ασθενείς που έλαβανταδαλαφίλη5 mg στις 4 μελέτες ήταν -4,8, -5,6, -6,1 και -6,3 συγκριτικά με -2,2, -3,6, -3,8 και -4,2 στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Αυτές οι βελτιώσεις στη συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη εμφανίστηκαν από την 1η εβδομάδα. Σε μία από τις μελέτες, η οποία περιλάμβανε επίσης 0,4 mg ταμσουλοσίνης ως συγκρινόμενη ουσία, η βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της διεθνούς κλίμακας συμπτωμάτων του προστάτη σε ασθενείς που έλαβανταδαλαφίλη5 mg, ταμσουλοσίνη και εικονικό φάρμακο ήταν -6,3, -5,7 και -4,2 αντίστοιχα.

Μια από αυτές τις μελέτες κατέδειξε βελτιώσεις στη στυτική δυσλειτουργία και στα σημεία και στασυμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη σε ασθενείς που έπασχαν και από τις δύοκαταστάσεις. Οι βελτιώσεις στην κατηγορία 'λειτουργία στύσης' του διεθνούς δείκτη της στυτικήςλειτουργίας και της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας των διεθνών συμπτωμάτων του προστάτησε αυτή τη μελέτη ήταν 6,5 και -6,1 σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη 5 mg συγκριτικά με 1,8 και -3,8στους ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα εικονικό φάρμακο (placebo). Ο μέσος όρος των κατ' άτομοεπιτυχημένων σεξουαλικών επαφών ήταν 71,9% σε ασθενείς που έλαβαν ταδαλαφίλη5 mg συγκριτικά με48,3% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία μόνο μελέτη έχει διεξαχθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD), στην οποία δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα. Η

τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλου σχεδιασμού, με 3 ερευνητικά σκέλη μελέτη διεξήχθη σε 331 αγόρια ηλικίας 7-14 ετών με DMD, τα οποία λάμβαναν συγχρόνως θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η μελέτη περιλάμβανε μία διπλά τυφλή περίοδο 48 εβδομάδων, κατά την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταδαλαφίλη 0,3 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 διανύομενης απόστασης κατά τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 minute walk distance, 6MWD): η μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (least squares, LS) σε 6MWD στις 48 εβδομάδες ήταν -51,0 μέτρα (m), στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, σε σύγκριση με -64,7 m στην ομάδα ταδαλαφίλης 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) και -59,1 m στην ομάδα ταδαλαφίλης 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Επιπλέον, δεν καταδείχτηκε αποτελεσματικότητα σε κάποια από τις δευτερεύουσες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Τα συνολικά αποτελέσματα ασφάλειας από αυτήν τη μελέτη, ήταν γενικά συμβατά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ταδαλαφίλης και με αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, για έναν παιδιατρικό πληθυσμό με DMD που λαμβάνει κορτικοστεροειδή.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. 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 το Newmen® μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Η ώρα λήψης του φαρμάκου (πρωινής έναντι βραδινής χορήγησης) δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου.

Κατανομή

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

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η μέση κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση της ταδαλαφίλης είναι 2,5 l/h και ο μέσος χρόνος ημιζωής είναι 17,5 ώρες σε υγιείς εθελοντές. Η ταδαλαφίλη απεκκρίνεται, κυρίως με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών, κυρίως στα κόπρανα (περίπου 61% της χορηγούμενης δόσης) και

σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου 36% της χορηγούμενης δόσης).

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Σε 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. Οι συγκεντρώσεις της σταθερής κατάστασης (steady-state) επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών με τη χορήγηση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης.

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

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών ή άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης ταδαλαφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 25% υψηλότερης έκθεσης (AUC) σε σύγκριση με 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.

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). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης για καθημερινή χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν συνταγογραφηθεί η ταδαλαφίλη για καθημερινή χρήση, απαιτείται εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση του αναμενόμενου οφέλους έναντι του κινδύνου, από το θεράποντα γιατρό.

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.

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, τοξικότητας από επαναλαμβανόμενη δόση, γονοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας επί της αναπαραγωγής.

Δεν παρουσιάστηκαν ευρήματα τερατογένεσης ή εμβρυοτοξικότητας, σε αρουραίους ή ποντίκια στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις ταδαλαφίλης έως 1.000 mg/kg/ημερησίως. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική αναπτυξιακή μελέτη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις με

χορηγούμενη δόση των 30 mg/kg/ημερησίως. Σε έγκυες-αρουραίους η έκθεση (AUC) για μετρούμενο ελεύθερο φάρμακο ήταν περίπου 18 φορές ανώτερη της έκθεσης (AUC) στον άνθρωπο με τη χορηγούμενη δόση των 20 mg.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Πολυβιδόνη
Πολοξαμερές
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Διοξειδίο τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξειδίο σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξειδίο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι συσκευασμένα σε blister αλουμινίου PVC/PVDC.

Το Newman®5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε συσκευασία blister των 14, 28, 30 ή 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη 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:

VIOFAR Ltd.

Εθνικής Αντιστάσεως & Τριφυλίας 76^Α 13671 Αχαρναί- Αττική

Τηλ.: 210 24 68 185 / 210 24 68 725 Φαξ: 210 24 68 725

E-mail: info@viofar.gr Web: www.viofar.gr

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793777

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/EEEE}>

<HH/MM/EEEE>

<{HH μήνας EEEE}>