

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talmanco 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg ταδαλαφίλη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 237,9 mg λακτόζη (234,5 mg ως άνυδρη και 3,4 mg ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο λευκού χρώματος με στρογγυλεμένα άκρα (διαμέτρου περίπου 10,7 mm), με χαραγμένη την ένδειξη «M» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «TA20» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) που κατατάσσεται στις λειτουργικές κατηγορίες II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO).

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

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg (δύο x 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο) μία φορά ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 2 ετών έως 17 ετών)

Οι συνιστώμενες δόσεις άπαξ ημερησίως με βάση την ηλικία και τις κατηγορίες βάρους σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζονται παρακάτω.

Ηλικία ή/και βάρος παιδιατρικού ασθενούς	Συνιστώμενη ημερήσια δόση και δοσολογικό σχήμα
Ηλικία ≥ 2 ετών	
Σωματικό βάρος ≥ 40 kg	40 mg (δύο δισκία των 20 mg) άπαξ ημερησίως
Σωματικό βάρος < 40 kg	20 mg (ένα δισκίο των 20 mg ή 10 mL πόσιμου εναιωρήματος (OS), 2 mg/mL ταδαλαφίλης*) άπαξ ημερησίως

*Το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμο για χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζονται 20 mg και δεν μπορούν να καταπιούν δισκία.

Για ασθενείς ηλικίας < 2 ετών δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής ή αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές. Η πιο κατάλληλη δόση της ταδαλαφίλης σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών έως < 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Ως εκ τούτου, η ταδαλαφίλη δεν συστήνεται σε αυτήν την ηλικιακή υποομάδα.

Καθυστερημένη δόση, παραλειπόμενη δόση ή έμετος

Εάν υπάρχει καθυστέρηση στη χορήγηση της ταδαλαφίλης, αλλά εντός της ίδιας ημέρας, η δόση θα πρέπει να λαμβάνεται χωρίς αλλαγές στα επόμενα δοσολογικά σχήματα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον δόση εάν μία δόση έχει παραλειφθεί.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον δόση εάν προκύψει έμετος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός (2 έως 17 ετών, βάρους τουλάχιστον 40 kg)

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 άπαξ ημερησίως, με βάση την εξατομικευμένη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Η χορήγηση της ταδαλαφίλης δεν συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (2 έως 17 ετών, βάρους μικρότερου των 40 kg)

Σε ασθενείς < 40 kg και με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg άπαξ ημερησίως, με βάση την εξατομικευμένη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα. Η χορήγηση της ταδαλαφίλης δεν συστήνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός (2 έως 17 ετών, βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική κίρρωση (κατηγορίας A και B κατά Child-Pugh), η αρχική δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να εξετάζεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός (2 έως 17 ετών, βάρους μικρότερου των 40 kg)

Σε ασθενείς < 40 kg και με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αρχική δόση των 10 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να εξετάζεται.

Για ασθενείς όλων των ηλικιών, 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 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 2 ετών)

Η δοσολογία και η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης δεν έχουν τεκμηριωθεί για παιδιά ηλικίας < 2 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Το Taltmanco προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε 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 δοκιμές έδειξαν ότι η ταδαλαφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρωδών. Το αποτέλεσμα αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στις συνδυασμένες επιδράσεις, τόσο των νιτρωδών όσο και της ταδαλαφίλης, επί της μεταβολικής οδού μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP). Επομένως, η χορήγηση της ταδαλαφίλης αντενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση των αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), συμπεριλαμβανομένης της ταδαλαφίλης, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης σε έναν οφθαλμό λόγω μη-αρτηριτιδικού τύπου πρόσθιας 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 παθήσεις

Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών με καρδιαγγειακή πάθηση δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές 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 σοβαρή 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 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, συμπεριλαμβανομένης της Κεντρικής Ορώδους Χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας (CSCR), και περιπτώσεις μη-αρτηριτιδικού τύπου πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION) έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση της ταδαλαφίλης και των άλλων PDE5 αναστολέων. Οι περισσότερες περιπτώσεις CSCR επιλύθηκαν αυτόματα μετά τη διακοπή της ταδαλαφίλης. Αναφορικά με τη NAION, 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, διαταραχή της οπτικής οξύτητας ή/και οπτική παραμόρφωση, θα πρέπει να διακόψει τη λήψη του ταδαλαφίλη 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 δοκιμές και η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται.

Μείωση ακοής ή αιφνίδια απώλεια ακοής

Περιστατικά αιφνίδια 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 σχετικές ασθένειες του συνδετικού 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.

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 πείκου ιστού, η οποία μπορεί να επιφέρει μόνιμη απώλεια της στυτικής ικανότητας.

Η ταδαλαφίλη θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή από ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως η κάμψη, η ίνωση των σπυραγγωδών σωμάτων ή η νόσος του Peyronie), ή 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 δοκιμές. Επομένως, συστήνεται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Βοσεντάνη

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

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Τα δισκία Talmanco περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων 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 ενδοθελίνης-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 ενδοθελίνης-1 δεν έχουν μελετηθεί.

Αντιμυκοβακτηριδιακά (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 δοκιμές, 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).

Αντι-υπερτασικά (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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών, δεν αναφέρθηκαν τέτοιες επιδράσεις με τη συγχορήγηση με αλφουζοσίνη ή ταμσουλοζίνη.

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, εξετάστηκε το ενδεχόμενο ενίσχυσης από τη 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 συνδυάζονται με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές δοκιμές, 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 (βλ. παράγραφο 4.3).

Υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη)

Όταν η ταδαλαφίλη (10 mg) συγχωρήθηκε με τη θεοφυλλίνη (μη-εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης) δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Η μόνη φαρμακοδυναμική επίδραση ήταν μία μικρή (3,5 παλμοί ανά λεπτό [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 στην R-βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9) και δεν επηρέασε το χρόνο προθρομβίνης που προκλήθηκε από την βαρφαρίνη.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

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

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 εντερικής θείωσης 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 εντερικής θείωσης από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι ασαφής.

Αλκοόλ

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ δεν επηρεάστηκαν από τη συγχωρήγηση με ταδαλαφίλη (10 mg ή 20 mg). Επιπλέον, δεν υπήρξαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης μετά τη συγχωρήγηση 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).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, οι εκτιμήσεις της εμφανούς κάθαρσης (CL/F) και της επίδρασης της βοσεντάνης στη CL/F σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ. Δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή δόσης για την ταδαλαφίλη κατά τη χρήση βοσεντάνης.

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

εμβρυική 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. Η ταδαλαφίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε σκύλους ενδέχεται να υποδηλώνουν διαταραχή της γονιμότητας. Δύο μετέπειτα κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι αυτή η επίδραση είναι απίθανη στους ανθρώπους, παρόλο που παρατηρήθηκε μια μείωση στη συγκέντρωση σπέρματος σε ορισμένους άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ταδαλαφίλη 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 δοκιμές, 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, που παρουσιάστηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$ των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με 40 mg ταδαλαφίλης, ήταν η κεφαλαλγία, ναυτία, οσφυαλγία, δυσπεψία, έξασψη, 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 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%). Οι τριακόσιοι πενήντα επτά (357) ασθενείς που ολοκλήρωσαν την βασική μελέτη εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι δόσεις που μελετήθηκαν ήταν τα 20 mg και τα 40 mg άπαξ ημερησίως.

Κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής σε ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη. Στον πίνακα περιλαμβάνονται επίσης ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και/ή μετά την κυκλοφορία της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής 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 δοκιμή 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	Επιληπτικές κρίσεις ⁵ , Παροδική αμνησία ⁵		Εγκεφαλικό επεισόδιο ² (περιλαμβανομένων των αιμορραγικών επεισοδίων)
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>				
	Θάμβος οράσεως			Μη-αρτηριτιδικού τύπου πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION), Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια
<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, Κολιακή 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

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές ¹
<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 δοκιμές 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 των δεδομένων από κλινικές δοκιμές 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 κοιλιακή αιμορραγία.

⁵ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιληφθεί στον πίνακα ως αποτέλεσμα της παρακολούθησης κυκλοφορίας του προϊόντος ή των δεδομένων από κλινικές δοκιμές 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 51 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 2,5 έως 17 ετών με ΠΑΥ υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταδαλαφίλη σε κλινικές δοκιμές (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Συνολικά 391 παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΑΥ, από νεογέννητα έως < 18 ετών, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταδαλαφίλη σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία (H6D-JE-TD01). Σε συνέχεια της χορήγησης ταδαλαφίλης, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Λόγω των διαφορών στον σχεδιασμό της μελέτης, το μέγεθος δείγματος, το φύλο, το εύρος ηλικίας και τις δόσεις, τα ευρήματα ασφάλειας από αυτές τις δοκιμές περιγράφονται ξεχωριστά παρακάτω.

Κλινική δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς (H6D-MC-LVHV)

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 35 ασθενείς ηλικίας 6,2 έως 17,9 ετών (διάμεση ηλικία 14,2 έτη) με ΠΑΥ, ένα σύνολο 17 ασθενών έλαβαν θεραπεία άπαξ ημερησίως με ταδαλαφίλη 2 mg (κοόρτη μεσαίου βάρους, ≥ 25 kg έως < 40 kg) ή 40 mg (κοόρτη υψηλού βάρους, ≥ 40 kg), και 18 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ≥ 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταδαλαφίλη, ήταν κεφαλαλγία (29,4 %), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και γρίπη (17,6 % το καθένα), και αρθραλγία και επίσταξη (11,8 % το καθένα). Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τους 35 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη μικρής διάρκειας, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι 32 εισήχθησαν στη μακράς διάρκειας, ανοιχτού σχεδιασμού επέκταση με διάρκεια 24 μήνες και 26 ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Μη ελεγχόμενη μελέτη φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς (H6D-MC-LVIG)

Σε μία παιδιατρική μελέτη πολλαπλά αυξανόμενης δόσης, 19 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 10,9 έτη (εύρος 2,5 – 17 έτη) έλαβαν άπαξ ημερησίως ταδαλαφίλη, για μία ανοιχτού σχεδιασμού θεραπεία διάρκειας 10 εβδομάδων (Περίοδος 1) και για έως και επιπλέον 24 μήνες σε επέκταση (Περίοδος 2). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 8 ασθενείς (42,1 %). Αυτές ήταν πνευμονική υπέρταση (21,0 %), ιογενής λοίμωξη (10,5 %) και καρδιακή ανεπάρκεια, γαστρίτιδα, πυρεξία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, πυρετικός σπασμός, προσυγκοπή, επιληπτική κρίση και κύστη ωοθήκης (5,3 % το καθένα). Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE) αναφέρθηκαν σε 18 ασθενείς (94,7 %) και οι πιο συχνές TEAE (συνέβησαν σε ≥ 5 ασθενείς) ήταν η κεφαλαλγία, η πυρεξία, η ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ο έμετος. Δύο θάνατοι αναφέρθηκαν.

Μελέτη μετά την κυκλοφορία σε παιδιατρικούς ασθενείς (H6D-JE-TD01)

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην Ιαπωνία που συμπεριέλαβε 391 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (μέγιστη περίοδος παρατήρησης 2 χρόνια) συλλέχθηκαν δεδομένα ασφάλειας. Η μέση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν $5,7 \pm 5,3$ χρόνια και συμπεριέλαβε 79 ασθενείς ηλικίας < 1 έτους, 41 ηλικίας 1 έως < 2 έτη, 122 ηλικίας 2 έως 6 έτη, 11 ηλικίας 7 έως 14 έτη και 39 ηλικίας 15 έως 17 έτη. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 123 ασθενείς (31,5 %). Τα περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών (≥ 5 ασθενείς) ήταν πνευμονική υπέρταση (3,6 %), κεφαλαλγία (2,8 %), καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (2,0 % το καθένα), επίσταξη και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (1,8 % το καθένα), βρογχίτιδα, διάρροια και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (1,5 % το καθένα) και γαστρεντερίτιδα, γαστρεντεροπάθεια απώλειας πρωτεΐνης και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (1,3 % το καθένα). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12,0 % (≥ 3 ασθενείς), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής υπέρτασης (3,6 %), καρδιακής ανεπάρκειας (1,5 %) και πνευμονίας (0,8 %). Δεκαέξι θάνατοι (4,1 %) αναφέρθηκαν, κανένας δεν σχετιζόταν με την ταδαλαφίλη.

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 που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξδόσεις 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 ως απαιτείται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή.

Η αιμοδιύλιση 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 PDE5, του ενζύμου που ευθύνεται για την αποδόμηση 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 σπληνικών σωμάτων, στις λείες αγγειακές και σπλαγχνικές μυϊκές ίνες, στις σκελετικές μυϊκές ίνες, στα αιμοπετάλια, στους νεφρούς, στους πνεύμονες και στην παρεγκεφαλίδα. Η δράση της ταδαλαφίλης είναι περισσότερο ισχυρή προς την PDE5 σε σχέση με τις άλλες φωσφοδιεστεράσες. Η ταδαλαφίλη έχει 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, στον εγκέφαλο, στα αιμοφόρα αγγεία, στο ήπαρ και σε 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

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε ενήλικες

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 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 βάδισης 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 βάδισης 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 βάδισης 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 δραστηριότητες, 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 mmHg) 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 βάδισης 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 δοκιμές, οι αναφορές μεταβολών στην αντίληψη των χρωμάτων ήταν σπάνιες ($< 0,1\%$).

Τρεις κλινικές δοκιμές 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 δοκιμές 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

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε παιδιά

Συνολικά 35 παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 6 έως < 18 ετών έλαβαν θεραπεία σε μία μελέτη 2 περιόδων επιπρόσθετης αγωγής (επιπρόσθετα στον τρέχοντα ανταγωνιστή του υποδοχέα ενδοθηλίνης του ασθενούς) (H6D-MC-LVHV) για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της ταδαλαφίλης. Στη διπλά τυφλή περίοδο με διάρκεια 6 μήνες (Περίοδος 1), 17 ασθενείς έλαβαν ταδαλαφίλη και 18 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η δόση της ταδαλαφίλης χορηγήθηκε με βάση το βάρος του ασθενούς κατά την επίσκεψη επιλογής. Η πλειονότητα των ασθενών (25 [71,4 %]) είχαν βάρος ≥ 40 kg και έλαβαν 40 mg, με τους υπόλοιπους (10 [28,6 %]) να έχουν βάρος ≥ 25 kg έως < 40 kg και να λαμβάνουν 20 mg. Σε αυτή τη μελέτη έλαβαν μέρος 16 αγόρια και 19 κορίτσια ασθενείς και η διάμεση ηλικία του συνολικού πληθυσμού ήταν τα 14,2 έτη (με εύρος από 6,2 έως 17,9 έτη). Κανένας ασθενής ηλικίας < 6 ετών δεν εντάχθηκε στη μελέτη. Οι αιτιολογίες της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ήταν κυρίως οι ΠΑΥ (74,3 %) και ΠΑΥ σχετιζόμενες με επίμονη ή υποτροπιάζουσα πνευμονική υπέρταση μετά την αποκατάσταση μιας συγγενούς συστηματικής προς πνευμονικής διαφυγής (25,7 %). Η πλειονότητα των ασθενών ανήκε στην λειτουργική τάξη II του ΠΟΥ (80 %).

Ο πρωταρχικός στόχος της περιόδου 1 ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς τη βελτίωση της 6MWD από την ένταξη έως την Εβδομάδα 24, όπως αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≥ 6 έως < 18 ετών που ήταν αναπτυξιακά ικανοί να πραγματοποιήσουν μια δοκιμή 6MW. Για την πρωταρχική ανάλυση (MMRM), η μέση αλλαγή LS (Τυπικό Σφάλμα: SE) από την ένταξη έως τις 24 εβδομάδες στην 6MWD ήταν 60 (SE: 20,4) μέτρα για την ταδαλαφίλη και 37 (SE: 20,8) μέτρα για το εικονικό φάρμακο.

Επιπρόσθετα, σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας ≥ 2 έως < 18 ετών, ένα μοντέλο έκθεσης-απόκρισης (ER) χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη της 6MWD με βάση την παιδιατρική έκθεση μετά από ημερήσιες δόσεις 20 ή 40 mg που εκτιμήθηκαν με τη χρήση ενός μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού και ενός καθιερωμένου μοντέλου ER σε ενήλικες (H6D-MC-LVGY). Το μοντέλο έδειξε ομοιότητα της απόκρισης μεταξύ της προβλεπόμενης από το μοντέλο και της πραγματικής παρατηρούμενης 6MWD σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 18 ετών από τη Μελέτη H6D-MC-LVHV.

Δεν υπήρξαν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κλινικής επιδείνωσης σε καμία ομάδα θεραπείας κατά την περίοδο 1. Το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση στη λειτουργική τάξη του ΠΟΥ από την ένταξη έως την εβδομάδα 24 ήταν 40 % στην ομάδα ταδαλαφίλης σε σύγκριση με το 20 % της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Επιπρόσθετα, μια θετική τάση δυναμικής αποτελεσματικότητας στην ομάδα της ταδαλαφίλης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε επίσης σε μετρήσεις όπως NT-Pro-BNP (διαφορά θεραπείας: -127,4, 95 % CI, -247,05 έως -7,80), ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι (TAPSE: διαφορά θεραπείας 0,43, 95 % CI, 0,14 έως 0,71, αριστερή κοιλία EI-συστολική: διαφορά θεραπείας -0,40, 95 % CI, -0,87 έως 0,07, αριστερή κοιλία EI-διαστολική: διαφορά θεραπείας -0,17, 95 % CI, -0,43 έως 0,09, 2 ασθενείς με αναφερόμενη περικαρδιακή συλλογή από την ομάδα εικονικού φαρμάκου και κανένας από την ομάδα ταδαλαφίλης) και CGI-I (βελτιωμένη στην ταδαλαφίλη 64,3 %, εικονικό φάρμακο 46,7 %).

Δεδομένα μακροχρόνιας επέκτασης

Συνολικά, 32 ασθενείς από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (H6D-MC-LVHV) εισήχθησαν στην ανοιχτού σχεδιασμού περίοδο επέκτασης 2 ετών (περίοδος 2) κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταδαλαφίλη στην κατάλληλη δόση για το βάρος τους που σχετίζεται με την κοόρτη. Ο πρωταρχικός στόχος της περιόδου 2 ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας της ταδαλαφίλης.

Συνολικά, 26 ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση, κατά την διάρκεια της οποίας δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας. Κλινική επιδείνωση παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς: 1 εμφάνισε νέα έναρξη συγκοπής, σε 2 αυξήθηκε η δόση του ανταγωνιστή του υποδοχέα ενδοθηλίνης, 1 είχε προσθήκη νέας συγχωρηγούμενης θεραπείας ειδικής για ΠΑΥ και 1 νοσηλεύθηκε για εξέλιξη

της ΠΑΥ. Η λειτουργική τάξη του ΠΟΥ διατηρήθηκε ή βελτιώθηκε στην πλειονότητα των ασθενών στο τέλος της περιόδου 2.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών

Λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας φαρμακοδυναμικών μετρήσεων και της έλλειψης κατάλληλου και εγκεκριμένου κλινικού καταληκτικού σημείου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, η αποτελεσματικότητα επεκτείνεται σε αυτόν τον πληθυσμό με βάση την αντιστοίχιση έκθεσης με το εύρος αποτελεσματικής δόσης για ενήλικες.

Η δοσολογία και αποτελεσματικότητα της ταδαλαφίλης δεν έχει τεκμηριωθεί για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Μυϊκή δυστροφία του Duchenne

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 διανυόμενη 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν δείξει ότι τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα ταδαλαφίλης είναι βιοισοδύναμα με βάση την AUC(0-∞) στην κατάσταση νηστείας. Ο t_{max} του πόσιμου εναιωρήματος είναι περίπου 1 ώρα αργότερα από τα δισκία, ωστόσο η διαφορά δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Ενώ τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή, το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.

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. Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν δείξει ότι τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα ταδαλαφίλης είναι βιοισοδύναμα με βάση την AUC(0-∞). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ταδαλαφίλης, μετά την από του στόματος χορήγηση, δεν έχει προσδιορισθεί.

Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ταδαλαφίλης δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής, επομένως τα δισκία ταδαλαφίλης μπορεί να χορηγούνται με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Η επίδραση της τροφής στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης με το πόσιμο εναιώρημα ταδαλαφίλης δεν έχει διερευνηθεί, επομένως το εναιώρημα ταδαλαφίλης πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. 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. Για τα παιδιά, η ταδαλαφίλη χορηγήθηκε σε κλινικές δοκιμές και δοκιμές μετά την κυκλοφορία χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η λήψη τροφής χωρίς ανησυχίες για την ασφάλεια.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 77 L σε σταθερή κατάσταση, το οποίο δηλώνει ότι η ταδαλαφίλη κατανέμεται στους ιστούς. Στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, ποσοστό 94% της ταδαλαφίλης στο πλάσμα δεσμεύεται με πρωτεΐνες.

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) από την ισομορφή 3A4. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το μεθυλο-κατεχολ-γλυκουρονίδιο. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τουλάχιστον 13.000-φορές λιγότερο δραστικός από την ταδαλαφίλη προς τη 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 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 μία λιγότερο από αναλογική αύξηση της έκθεσης.

Στη διάρκεια δοσολογίας ταδαλαφίλης στα 20 mg και στα 40 mg άπαξ ημερησίως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών 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.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών ή άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης ταδαλαφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 25% υψηλότερης έκθεσης (AUC) σε σύγκριση με νεότερους υγιείς εθελοντές ηλικίας 19 έως 45 ετών μετά από δόση 10 mg. Αυτή η επίδραση, της ηλικίας του ασθενούς, δεν είναι κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

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 αιμοδιύλιση. Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση, 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 δυσλειτουργία

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. Η διαφορά αυτή στην έκθεση δεν απαιτεί την προσαρμογή της δόσης.

Φύλη

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα από 36 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 2 έως < 18 ετών, το σωματικό βάρος δεν είχε επίδραση στην κάθαρση της ταδαλαφίλης. Οι τιμές AUC σε όλες τις παιδιατρικές ομάδες βάρους είναι παρόμοιες με αυτές των ενήλικων ασθενών στην ίδια δόση. Το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της μέγιστης έκθεσης στα παιδιά. Λόγω αυτής της επίδρασης του βάρους, η δόση είναι 20 mg ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς ≥ 2 ετών και βάρους < 40 kg, και η C_{max} αναμένεται να είναι παρόμοια με τους παιδιατρικούς ασθενείς βάρους ≥ 40 kg που λαμβάνουν 40 mg ημερησίως. Ο T_{max} για τη μορφή του δισκίου εκτιμήθηκε σε περίπου 4 ώρες και ήταν ανεξάρτητος του σωματικού βάρους. Οι τιμές ημιζωής της ταδαλαφίλης εκτιμήθηκαν ότι κυμαίνονται από 13,6 έως 24,2 ώρες για ένα εύρος από 10 έως 80 kg σωματικού βάρους και δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές διαφορές.

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 δοκιμές 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 σκύλους στους οποίους 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 υποστρόφη στο επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων με αποτέλεσμα μειωμένη σπερματογένεση. Βλέπε επίσης παράγραφο 5.1.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Ποβιδόνη (K-25)

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Πολοξαμέρη 188

Άνυδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (PH 101)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (2910/15 mPa·s) (E464)

Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) από PVC/PE/PVdC-Alu σε κουτί που περιέχει 28 και 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες (blister) μονάδων δόσης από PVC/PE/PVdC-Alu σε κουτί που περιέχει 28 x 1 και 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1153/001
EU/1/16/1153/002
EU/1/16/1153/003
EU/1/16/1153/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιανουάριος 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Ιρλανδία

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ουγγαρία

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Talmanco 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.
ταδαλαφίλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο με λεπτό υμένιο περιέχει 20 mg ταδαλαφίλη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
28 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
56 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1153/001
EU/1/16/1153/002
EU/1/16/1153/003
EU/1/16/1153/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Talmanco 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talmanco 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ταδαλαφίλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatis Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Talmanco 20 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο ταδαλαφίλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Talmanco και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Talmanco
3. Πώς να πάρετε το Talmanco
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Talmanco
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Talmanco και ποια είναι η χρήση του

Το Talmanco περιέχει τη δραστική ουσία ταδαλαφίλη.

Το Talmanco είναι μία θεραπεία για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) οι οποίοι δρουν βοηθώντας τα αιμοφόρα αγγεία γύρω από τους πνεύμονες να χαλαρώσουν, βελτιώνοντας έτσι τη ροή αίματος στους πνεύμονες σας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ικανότητας για σωματική άσκηση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Talmanco

Μην πάρετε το Talmanco

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ταδαλαφίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε οποιασδήποτε μορφής νιτρώδη όπως το νιτρώδες αμύλιο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του θωρακικού άλγους. Η ταδαλαφίλη έχει δειχθεί ότι ενισχύει τη δράση των φαρμάκων αυτών. Εάν παίρνετε νιτρώδη οποιασδήποτε μορφής ή εάν δεν είστε βέβαιοι επικοινωνήστε με το γιατρό σας.
- εάν είχατε εμφανίσει στο παρελθόν απώλεια της όρασής σας - μια κατάσταση που περιγράφεται ως 'οφθαλμική ισχαιμία' (μη-αρτηριτιδικού τύπου πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)).
- εάν είχατε υποστεί καρδιακό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες.
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως το Talmanco, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την

υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε:

- οποιαδήποτε καρδιολογικά προβλήματα εκτός από πνευμονική υπέρταση
- προβλήματα με την αρτηριακή σας πίεση
- οποιαδήποτε κληρονομική νόσο στα μάτια
- διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα)
- καρκίνο των αιμοσφαιρίων του αίματος (λευχαιμία)
- κάποια δυσμορφία στο πέος σας, ή ανεπιθύμητες ή επίμονες στύσεις που διαρκούν πάνω από 4 ώρες
- σοβαρή πάθηση στο ήπαρ
- σοβαρή πάθηση στους νεφρούς

Εάν εμφανισθεί αιφνίδια μείωση ή απώλεια της όρασής σας ή η όρασή σας είναι παραμορφωμένη, θαμπή ενώ λαμβάνετε Talmanco, σταματήστε να λαμβάνετε Talmanco και επικοινωνήστε άμεσα με το γιατρό σας.

Μείωση ή αιφνίδια απώλεια ακοής έχει καταγραφεί σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταδαλαφίλη. Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν το συμβάν σχετίζεται άμεσα με την ταδαλαφίλη, εάν παρουσιάσετε μείωση ή αιφνίδια απώλεια ακοής, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Talmanco

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

ΜΗΝ λάβετε αυτά τα δισκία αν λαμβάνετε ήδη νιτρώδη.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεαστούν από τη χορήγηση του Talmanco ή μπορεί να επηρεάσουν το πόσο καλά θα δουλέψει το Talmanco σε εσάς. Ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε ήδη:

- βοσεντάνη (μια άλλη θεραπεία για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- νιτρώδη (για πόνο στο στήθος)
- α-αποκλειστές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης ή των προβλημάτων του προστάτη.
- ριοσιγουάτη.
- ριφαμπικίνη (για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων)
- δισκία κετοконаζόλης (για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ριτοναβίρη (για τη θεραπεία του HIV)
- δισκία για στυτική δυσλειτουργία (PDE5 αναστολείς).

Το Talmanco με οινόπνευματόδη

Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει παροδικά την αρτηριακή σας πίεση. Αν έχετε λάβει ή σχεδιάζετε να λάβετε Talmanco, αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (περισσότερες από 5 μονάδες αλκοόλ), διότι αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ζάλης όταν σηκώνεστε σε όρθια στάση.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μην λάβετε αυτό το φάρμακο

όταν είστε έγκυος, εκτός και αν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο και το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας.

Μην θηλάζετε κατά το διάστημα που λαμβάνετε αυτά τα δισκία, καθώς δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Σε σκύλους που έλαβαν θεραπεία παρατηρήθηκε μειωμένη ανάπτυξη σπέρματος στους όρχεις. Σε ορισμένους άνδρες παρατηρήθηκε μείωση σπέρματος. Οι επιδράσεις αυτές είναι απίθανο να οδηγήσουν σε έλλειψη γονιμότητας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Έχει αναφερθεί ζάλη. Ελέγξτε προσεκτικά την αντίδρασή σας σε αυτό το φάρμακο πριν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Το Talmanco περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Talmanco

Πάντα να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το Talmanco παρέχεται σε μορφή δισκίου των 20 mg. Καταπίνετε το(α) δισκίο(α) ολόκληρα πίνοντας νερό. Το(α) δισκίο(α) μπορεί να ληφθεί(ούν) με ή χωρίς τροφή.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε ενήλικες

Η συνήθης δόση είναι δύο δισκία των 20 mg λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Θα πρέπει να λαμβάνετε και τα δύο δισκία την ίδια ώρα, το ένα μετά το άλλο. Αν έχετε ήπιο ή μέτριο ηπατικό ή νεφρικό πρόβλημα, ο γιατρός σας μπορεί να σας υποδείξει να λαμβάνετε μόνο ένα δισκίο 20 mg ημερησίως.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) βάρους τουλάχιστον 40 kg

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο δισκία των 20 mg λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Τα δύο δισκία πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα, το ένα μετά το άλλο. Αν έχετε ήπιο ή μέτριο ηπατικό ή νεφρικό πρόβλημα, ο γιατρός σας μπορεί να σας υποδείξει να λαμβάνετε μόνο ένα δισκίο 20 mg ημερησίως.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) βάρους μικρότερου των 40 kg

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 20 mg λαμβανόμενο άπαξ ημερησίως. Αν έχετε ήπιο ή μέτριο ηπατικό ή νεφρικό πρόβλημα, ο γιατρός σας μπορεί να σας υποδείξει να λαμβάνετε 10 mg άπαξ ημερησίως.

Άλλη(ες) μορφή(ές) αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλη(ες) για παιδιά, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Talmanco από την κανονική

Εάν εσείς ή κάποιος άλλος λάβει περισσότερα δισκία από όσα θα έπρεπε, ενημερώστε το γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο, παίρνοντας μαζί σας το φάρμακο ή τη συσκευασία του. Μπορεί να παρουσιάσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο 4).

Αν ξεχάσετε να πάρετε το Talmanco

Πάρτε τη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε εάν είναι εντός 8 ωρών από τη στιγμή που θα έπρεπε να έχετε πάρει τη δόση σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Talmenco

Μην σταματήσετε να λαμβάνετε τα δισκία σας, εκτός εάν σας συμβουλευθεί διαφορετικά ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Συνήθως οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων των δερματικών εξανθημάτων
- πόνο στο στήθος – μην χρησιμοποιείτε νιτρώδη φάρμακα, αλλά ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πριαπισμό, μια παρατεταμένη και πιθανώς επώδυνη στύση μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν έχετε μια τέτοια στύση, η οποία διαρκεί συνεχώς για περισσότερο από 4 ώρες θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- ξαφνική απώλεια όρασης

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- παραμορφωμένη, θαμπή, θολή κεντρική όραση ή αιφνίδια μείωση της όρασης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- εξάψεις, ρινική και κολπική συμφόρηση (μύκωμα-απόφραξη της μύτης)
- ναυτία, δυσπενία (περιλαμβανομένου του πόνου στην κοιλιά ή της ενόχλησης)
- μυϊκοί πόνοι, πόνος στη μέση και πόνος στα άκρα (περιλαμβανομένης της ενόχλησης στα άκρα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- θαμπή όραση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αιμορραγία από τη μύτη
- έμετος
- αυξημένη ή μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας
- οίδημα προσώπου
- παλινδρόμηση οξέων του στομάχου
- ημικρανία
- ανώμαλος καρδιακός παλμός
- λιποθυμία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες)

- επιληπτικοί σπασμοί
- παροδική απώλεια μνήμης
- κνίδωση

- υπερβολική εφίδρωση
- αιμορραγία πέους
- παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
- βουητό στα αυτιά

Οι PDE5 αναστολείς χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε άνδρες. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν **σπάνια** αναφερθεί (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Μερική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς και σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο στο πρόσωπο ή στο λαιμό. Αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής έχει επίσης αναφερθεί.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε άνδρες που λάμβαναν ταδαλαφίλη για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και επομένως η συχνότητά τους είναι **μη γνωστή** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- οίδημα των βλεφάρων, πόνος στα μάτια, κόκκινα μάτια, καρδιακό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο

Ορισμένες επιπρόσθετες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε άνδρες που λαμβάνουν ταδαλαφίλη οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Αυτές περιλαμβάνουν:

- παραμορφωμένη, θαμπή, θολή κεντρική όραση ή αιφνίδια μείωση της όρασης (μη γνωστή συχνότητα).

Οι περισσότεροι αλλά όχι όλοι από τους άνδρες που ανέφεραν γρήγορο καρδιακό παλμό, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, καρδιακό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είχαν γνωστά καρδιακά προβλήματα πριν τη λήψη της ταδαλαφίλης. Δεν είναι δυνατό να καθοριστεί κατά πόσο αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν άμεσα με την ταδαλαφίλη.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Talmanco

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία ω κυψέλη (blister) μετά την 'ΛΗΞΗ'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Talmanco

- Η δραστική ουσία είναι η ταδαλαφίλη. Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg ταδαλαφίλη.
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι ποβιδόνη, λαουρυλοθειικό νάτριο, πολοξαμέρη 188, άνυδρη λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Τα δισκία Talmanco περιέχουν λακτόζη και νάτριο»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (PH 101), νατριούχο κροσκαρμελλόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και στεατικό μαγνήσιο. Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Τα δισκία Talmanco περιέχουν λακτόζη και νάτριο»), υπομελλόζη (E464), διοξείδιο τιτανίου (E171) και τριακετίνη.

Εμφάνιση του Talmanco και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι ένα στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο λευκού χρώματος με στρογγυλεμένα άκρα, με την ένδειξη «M» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «TA20» στην άλλη.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 28 ή 56 δισκία και σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης που περιέχουν 28 x 1 ή 56 x 1 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστές

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoye Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Ιρλανδία

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ουγγαρία

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. zo.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>