

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LONGIVO 2.5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 2.5 mg tadalafil içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	21.133 mg
Sodyum stearil fumarat	0.600 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı, bir yüzü "T2.5" işaretli, oval, bikonveks tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Erektile disfonksiyonun tedavisinde endikedir.

LONGIVO'nun etkili olabilmesi için cinsel uyarımın olması gereklidir.

LONGIVO kadınlarda kullanım için endike değildir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkeklerde kullanımı

İlişki öncesi LONGIVO'nun daha sık kullanımına (örneğin, en az haftada 2 kez) ihtiyaç duyan hastalarda, hastanın tercihine ve hekimin değerlendirmesine bağlı olarak LONGIVO 2.5 mg tabletlerin günde 1 kez kullanıldığı doz rejimi uygun olarak değerlendirilebilir.

Bu hastalarda önerilen doz, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde bir kez 2.5 mg'lık tablettir. Etkinliğin yetersiz olduğu durumda, çıkılabilecek maksimum doz günde 1 kez 5 mg'lık tablettir.

Günlük rejimin sürekli kullanım uygunluğu, periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

##### Uygulama şekli:

Tabletler ağız yoluyla alınır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, günde tek doz sürekli (günlük rejimin sürekli kullanılması) tadalafil kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer foksiyon bozukluğu olan hastalarda günde tek doz kullanımı araştırılmamıştır. Bu nedenle, eğer ürün reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

**Diyabet:**

Diyabetli hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

LONGIVO 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı erkeklerde doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Klinik çalışmalarda tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun nitratların ve tadalafilin nitrik oksit/cGMP yolu üzerindeki kombine etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara LONGIVO kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

LONGIVO'nun da dahil olduğu erektil disfonksiyon tedavisi için kullanılmakta olan bileşikler, cinsel aktivitenin önerilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kullanılmamalıdır. Hekimler, daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde, cinsel aktivitenin oluşturduğu potansiyel kardiyak riskleri göz önünde bulundurmalıdırlar.

Aşağıda belirtilen kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir ve bu nedenle bu hastalarda tadalafil kullanımı kontrendikedir:

- Son 90 gün içinde miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar,
- Stabil olmayan angina ya da cinsel birleşme sırasında angina ortaya çıkan hastalar,
- Son 6 ayda New York Heart Association sınıflandırmasına göre "Sınıf 2" ya da daha ağır kalp yetmezliği olan hastalar,
- Kontrol edilemeyen aritmileri, hipotansiyonu (< 90/50 mm Hg), ya da kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar,
- Son 6 ay içinde inme geçirmiş olan hastalar.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu epizodun daha önce PDE5 inhibitörü maruziyeti ile ilişkili olsun ya da olmasın, LONGIVO kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Erektil disfonksiyonu teşhis etmek ve altında yatan potansiyel sebepleri tespit etmek için, farmakolojik tedavi düşünülmenden önce, hastanın medikal geçmişi incelenmeli ve fizik muayene yapılmalıdır.

Cinsel aktivite ile bağlantılı olarak belirli bir kardiyak risk söz konusu olduğundan, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedavi başlatılmadan önce hekimler, hastalarının kardiyovasküler durumlarını göz önünde bulundurmalıdırlar. Tadalafil, kan basıncında hafif

ve geçici düşüöşlere sebep olabilen vazodilatör özelliklere sahip olup (bkz. bölüm 5.1), nitratların hipotansif etkisini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.3).

Berberinde antihipertansif ilaçlar kullanan hastalarda, tadalafil kan basıncındaki düşmeyi indükleyebilir. Tadalafil ile günlük tedavi başlatılırken, antihipertansif tedavisinin olası doz ayarlamasına uygun klinik önem verilmelidir.

Miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, stabil olmayan angina pectoris, ventriküler aritmi, inme, geçici iskemik ataklar, göğüs ağrısı, palpitasyonlar ve taşikardi gibi ciddi kardiyovasküler olaylar, pazarlama sonrası ve klinik çalışmalar sırasında rapor edilmiştir. Bu olayların rapor edildiğı hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir. Ancak, bu olayların doğrudan bu risk faktörlerine, LONGIVO'ya, cinsel aktiviteye veya bunların ya da diğer faktörlerin kombinasyonuna bağılı olup olmadığını kesin olarak tespit etmek mümkün değildir.

LONGIVO ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olarak görsel kusurlar ve NAION vakaları bildirilmiştir. Hastalara, ani görme bozukluğu durumunda LONGIVO kullanmayı bırakmaları ve derhal bir hekime danışmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Artmış tadalafil maruziyeti (EAA), kısıtlı klinik deneyim ve klerensi diyaliz ile düzeltememe olasılığı nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda LONGIVO'nun günlük kullanımı önerilmez.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), LONGIVO'nun tek doz uygulamasının güvenliliğı ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. Günlük tek doz uygulaması, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Eğer bu hastalara LONGIVO reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

4 saat ya da daha fazla süren ereksiyon yaşayan hastalar derhal tıbbi yardım almalıdırlar. Eğer priapizm derhal tedavi edilmezse, penil dokuda hasar meydana gelebilir ve kalıcı iktidarsızlık ile sonuçlanabilir.

Penisinde anatomik deformasyon bulunan (angülasyon, kavernoza fibroz ya da Peyronie hastalığı gibi) ya da priapizme neden olabilecek koşullara sahip olan (orak hücre anemisi, multipl miyelom ya da lösemi gibi) hastalarda, LONGIVO'nun da dahil olduğu, erektil disfonksiyon tedavisine yönelik bileşikler dikkatle kullanılmalıdır.

Erektil disfonksiyon değerlendirmesi potansiyel altta yatan nedenlerin tespitini ve uygun tıbbi değerlendirme sonrası uygun tedavinin belirlenmesini kapsamalıdır. Pelvik cerrahi veya sinir koruyucu olmayan radikal prostatektomi geçiren hastalarda LONGIVO'nun etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Alfa<sub>1</sub> blokörleri alan hastalara eş zamanlı olarak LONGIVO verilmesi bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz. bölüm 4.5). Tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

Potent CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin) kullanan hastalara, ilaçlar birlikte kullanıldığında tadalafil maruziyetinde artış (EAA) gözleendiğinden, LONGIVO reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

LONGIVO'nun diğer PDE5 inhibitörleri ya da erektil disfonksiyonun diğer tedavileriyle birlikte kullanımında güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. Hastalar; LONGIVO'yu bu tür kombinasyonlarla almamaları için bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, bu tür kombinasyonlar önerilmemektedir.

LONGIVO laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Pazarlama sonrası deneyimde, retinal ven oklüzyonu çok seyrek olarak bildirilmiştir. Tadalafil ve retinal ven oklüzyonu arasındaki nedensellik ilişkisi araştırılmamıştır. Doktorların, özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda retinal ven oklüzyonu riskinin daha yüksek olduğuna dikkat etmeleri gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları aşağıda da belirtildiği gibi 10 mg ve/veya 20 mg tadalafille birlikte gerçekleştirilmiştir. 10 mg tadalafil dozunun kullanıldığı bu etkileşim çalışmalarında, yüksek dozlarda klinik olarak ilişkili etkileşimler tamamen hariç bırakılamamaktadır.

##### *Diğer maddelerin tadalafil üzerindeki etkileri*

Tadalafil temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Seçici bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (günde 200 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve  $C_{maks}$  değerlerine kıyasla, tadalafil (10 mg) maruziyetini (EAA) 2 kat ve  $C_{maks}$ 'ı %15 oranında artırmıştır. Ketokonazol (günde 400 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve  $C_{maks}$  değerlerine kıyasla, tadalafil (20 mg) maruziyetini (EAA) 4 kat ve  $C_{maks}$ 'ı %22 oranında artırmıştır. Bir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olan proteaz inhibitörü ritonavir (günde iki kez 200 mg),  $C_{maks}$  değerinde bir değişim olmaksızın, tadalafil (20 mg) maruziyetini (EAA) iki kat artırmıştır. Her ne kadar spesifik etkileşimler çalışılmamışsa da, sakonavir gibi diğer proteaz inhibitörleri ve eritromisin, klaritromisin, itrakonazol ve greyfurt suyu gibi diğer CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulanırken, bunların tadalafilin plazma konsantrasyonunu artırması beklendiğinden dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Sonuç olarak, bölüm 4.8'de listelenen istenmeyen etkilerin insidansı artabilmektedir.

Tadalafilin dispozyonunda, taşıyıcıların (örneğin, p-glikoprotein) rollerinin ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle taşıyıcıların inhibisyonu aracılığı ile ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı vardır.

CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin, tek başına tadalafille (10 mg) elde edilen EAA değerlerine kıyasla, tadalafil EAA'sını %88 azaltmıştır. Bu azalan maruziyetin tadalafilin etkililiğini azalttığı tahmin edilebilir; ancak azalan etkililiğin derecesi bilinmemektedir. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi diğer CYP3A4 indükleyiciler tadalafilin plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir.

##### *Tadalafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri*

Klinik çalışmalarda, tadalafilin (5, 10 ve 20 mg), nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara LONGIVO

uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). 150 deneğin, 7 gün boyunca günde 20 mg dozda tadalafil ve değişik zamanlarda 0.4 mg dil altı nitrogliserin aldığı bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, ilaç etkileşimi 24 saatten uzun sürede sonlanmış ve son tadalafil dozundan 48 saat sonra artık tespit edilemez bir düzeye gelmiştir. Bu nedenle herhangi bir LONGIVO dozu reçete edilmiş ve yaşamı tehdit eden bir durumda nitrat uygulanmasının tıbbi olarak gerekli görüldüğü bir hastada, nitrat uygulaması yapılmadan önce en son LONGIVO dozundan en az 48 saat geçmiş olması gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar sadece yakın medikal gözetim altında ve uygun hemodinamik izleme ile uygulanmalıdır.

Doksazosin (günde 4 ve 8 mg) ve tadalafilin (günde 5 mg ve 20 mg tek doz) eş zamanlı uygulaması, bu alfa-blokörün kan basıncı düşürme etkisini anlamlı biçimde artırır. Bu etki, en az 12 saat devam eder ve senkop dahil semptomatik olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Kısıtlı sayıdaki sağlıklı gönüllüde yapılan etkileşim çalışmalarında, bu etkiler alfuzosin ve tamsulosin ile bildirilmemiştir. Ancak, alfa-blokörleri ile tedavi edilen hastalarda ve özellikle yaşlılarda tadalafil kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Tedaviler en düşük doz ile başlatılmalı ve kademeli olarak ayarlanmalıdır.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin, antihipertansif bileşiklerin hipotansif etkilerini artırma potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (enalapril), beta-adrenerjik reseptör blokörler (metoprolol), tiyazid diüretikler (bendrofluazid) ve anjiyotensin II reseptör blokörler (değişik tip ve dozlarda, tek başına veya tiyazidler, kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörler ve/veya alfa-blokörler ile birlikte) dahil olmak üzere temel antihipertansif bileşikler üzerinde çalışılmıştır. Tadalafilin (20 mg dozun uygulandığı anjiyotensin II blokörler ve amlodipin ile yapılan çalışmalar haricinde 10 mg) yukarıda belirtilen kategorilerle klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşimi olmamıştır. Bir diğer klinik farmakoloji çalışmasında tadalafil (20 mg), 4 farklı sınıf antihipertansif ilaç ile kombine edilerek çalışılmıştır. Birden fazla antihipertansif almakta olan hastalarda ayakta tedavi edilebilen hastalarda kan basıncı değişimlerinin, kan basıncı kontrolü ile bir dereceye kadar bağlantılı olduğu görülmüştür. Bu bakımdan, kan basınçları iyi kontrol edilmiş olan hastalarda, azalma en az seviyede ve sağlıklı gönüllülerde görülenle benzer seviyede olmuştur. Kan basınçları kontrol edilmemiş olan gönüllülerde, her ne kadar düşüş, gönüllülerin büyük çoğunluğunda hipotansif semptomlar ile bağlantılı olmasa da daha fazla olmuştur. Eş zamanlı olarak antihipertansif ilaçları almakta olan hastalarda tadalafil 20 mg, kan basıncında bir düşüşü indükleyebilmektedir ki (alfa-blokörler haricinde - yukarıdaki bölüme bakınız), bu da genelde, çok düşük seviyededir ve klinik olarak önemsizdir. Faz 3 klinik çalışma verilerinin analizi, tadalafili antihipertansif ilaçlar ile ya da tek başına alan hastalardaki advers etkiler arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Ancak hastalara, antihipertansif ilaçlarla birlikte tedavi edildikleri zaman, kan basıncında olası bir düşüş olabileceğine dair uygun klinik tavsiye verilmelidir.

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 10 mg tadalafil, seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ile uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim olmamıştır. Görülen tek farmakodinamik etki, nabızdaki küçük artıştır (3.5 bpm). Her ne kadar bu etki küçük olsa da ve bu çalışmada klinik olarak anlamlılığı olmasa da, her iki ilaç birlikte kullanılırken bu durumun dikkate alınması gerekir.

Tadalafilin, etinilestradiolün oral biyoyararlanımında bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun klinik sonucu kesin olmamakla birlikte benzer bir artışın, terbutalinin oral uygulamasıyla da görülmesi beklenebilir.

Alkol konsantrasyonları (ortalama maksimum kan konsantrasyonu %0.08), tadalafil (10 mg veya 20 mg) ile eş zamanlı uygulamadan etkilenmemiştir. Buna ilaveten, alkol ile eş zamanlı uygulamadan 3 saat sonra tadalafil konsantrasyonlarında hiçbir değişim görülmemiştir. Alkol, alkol absorpsiyonunu maksimize edecek şekilde verilmiştir (gece alkol alımından 2 saat sonrasına kadar yemek yemeden). Tadalafil (20 mg), alkolün sebep olduğu ortalama kan basıncındaki düşüşü artırmamıştır (0.7 g/kg ya da yaklaşık 80 kg ağırlığındaki bir erkekte, %40'lık alkol'den [votka] 180 ml), fakat bazı gönüllülerde, postürel baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir. Tadalafil daha düşük alkol dozları (0.6 g/kg) ile uygulandığı zaman, hipotansiyon gözlenmemiştir ve baş dönmesi, tek başına alkol alımındaki ile benzer sıklıkta meydana gelmiştir. Alkolün, kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi tadalafil (10 mg) ile artmamıştır.

Tadalafilin, CYP450 izoformları tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin klerensini klinik olarak belirgin anlamda inhibe etmesi veya indüklemesi beklenmemektedir. Çalışmalar tadalafilin, CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ve CYP2C19 dahil olmak üzere CYP450 izoformlarını inhibe etmediğini ya da indüklediğini doğrulamıştır.

Tadalafil (10 mg ve 20 mg), S-varfarin ya da R-varfarin (CYP2C9 substratı) maruziyeti (EAA) üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkiye sahip olmadığı gibi varfarin tarafından indüklenen protrombin süresinde de bir değişime yol açmamıştır.

Tadalafil (10 mg ve 20 mg), asetil salisilik asitten kaynaklanan kanama zamanındaki uzamaya etki etmemiştir.

Antidiyabetik bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LONGIVO pediyatrik hastaların kullanımı için endike değildir. 18 yaş altındaki hastaların güvenliliği ve etkililiğine dair veri oluşturulmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

Gebelik kategorisi: B

LONGIVO kadınların kullanımı için endike değildir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir.

#### **Gebelik dönemi**

Tadalafilin gebe kadınlar üzerinde kullanımına ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt veya indirekt zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Tedbir amaçlı olarak gebelik süresince LONGIVO'nun kullanımından kaçınılması önerilir.

## **Laktasyon dönemi**

Tadalafilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlara ilişkin mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler tadalafilin süte geçtiğini göstermektedir. Çocuğa anne sütüyle geçme riski önlenemez. Emzirme dönemi boyunca LONGIVO kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Günde 25 mg/kg ve daha fazla tadalafil dozunun 6-12 ay boyunca verildiği köpeklerde (günlük 20 mg dozla elde edilen insan EAA'sının en az 3 katı [3.7 ila 18.6 katı] maruziyet ile) spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde değişiklikler olmuştur (bkz. bölüm 5.3).

Günlük olarak uygulanan 10 mg ve 20 mg tadalafil dozunun insanlarda spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen çalışmalar sonucunda sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı düşüş bulunmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler için hiç bir çalışma yapılmamıştır. Her ne kadar klinik çalışmaların plasebo ve tadalafil kollarındaki baş dönmesi vakalarının sıklığı benzer olsa da, hastalar, araç ya da makine kullanımından önce LONGIVO'ya nasıl bir tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **a. Güvenlik profil özeti**

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve miyalji olup tadalafil dozunun artırılmasıyla insidans artar. Bildirilen istenmeyen etkiler geçici ve genelde hafif ya da orta şiddetli olmuştur. 75 yaş üzerindeki hastalarda istenmeyen etki verileri sınırlıdır.

### **b. Advers reaksiyonların listelenmiş özeti**

Aşağıda, erektil disfonksiyonun yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarında ilişki öncesi kullanılan LONGIVO veya günlük doz ile tedavi edilen hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler listelenmektedir. Aşağıdaki veriler aynı zamanda, LONGIVO kullanan hastalarda pazarlama sonrasında raporlanan istenmeyen etkileri de kapsamaktadır.

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Baş dönmesi

Seyrek : İnmeye<sup>1</sup> (hemorajik olayları içeren), senkop, geçici iskemik ataklar<sup>1</sup>, migren<sup>3</sup>, nöbetler, geçici amnezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan : Bulanık görme, gözde ağrı hissi  
Seyrek : Görme alanı bozukluğu, göz kapağında şişme, konjunktival hiperemi, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)<sup>3</sup>, retinal vasküler oklüzyon<sup>3</sup>

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek : Ani işitme kaybı<sup>2</sup>

#### **Kardiyak hastalıkları<sup>1</sup>**

Yaygın olmayan : Taşikardi, palpitasyonlar

Seyrek : Miyokard infarktüsü, stabil olmayan angina pectoris<sup>3</sup>, ventriküler aritmi<sup>3</sup>

#### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın : Yüz kızarıklığı

Yaygın olmayan : Hipotansiyon (antihipertansif bileşikler almakta olan hastalara tadalafil verildiğinde daha yaygın bildirilmiştir), hipertansiyon

#### **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın : Nazal konjesyon

Yaygın olmayan : Dispne

Seyrek : Epistaksis

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Dispepsi

Yaygın olmayan : Abdominal ağrı, gastro-özofagal reflü

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan : Döküntü, hiperhidroz (terleme)

Seyrek : Ürtiker, Stevens-Johnson sendromu<sup>3</sup>, ekfoliyatif dermatit<sup>3</sup>

#### **Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Sırt ağrısı, miyalji, ekstremitelerde ağrı

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek : Uzamış ereksiyon, priapizm

#### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı<sup>1</sup>

Seyrek : Yüzde ödem<sup>3</sup>, ani kardiyak ölüm<sup>1,3</sup>

- (1) Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (bkz. bölüm 4.4).
- (2) İşitmede ani azalma veya kayıp, tadalafil dahil olmak üzere tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanıldığı pazarlama sonrası ve klinik araştırmaların çok azında bildirilmiştir.
- (3) Pazarlama sonrası izlemde, plasebo-kontrollü çalışmalarda görülmeyen bazı advers olaylar raporlanmıştır.

#### **c. Seçili advers reaksiyonların açıklaması**



Plasebo ile kıyaslandığında, günde bir kez tadalafil ile tedavi edilen hastalarda EKG anormallikleri, öncelikle sinüs bradikardisi bildirilme sıklığı biraz daha yüksek olmuştur. Bu EKG anormalliklerinin çoğunluğu istenmeyen etkiler ile ilişkili değildir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Sağlıklı gönüllülere 500 mg'a kadar tek doz ve hastalara 100 mg'a kadar çoklu günlük dozlar verilmiştir. Advers olaylar, düşük dozlarda görülenlerle benzerdir. Doz aşımında, gerektiği şekilde standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar.

ATC kodu: G04BE08

Etki mekanizması

Tadalafil, siklik guanozin monofosfat (cGMP)'a spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)'in seçici ve geri-dönüşümlü inhibitörüdür. Cinsel uyarı, lokal nitrik oksit salımına sebep olduğunda, tadalafilin PDE5 inhibisyonu, korpus kavernozumda cGMP seviyelerinde artışa neden olur. Bu, düz kasların gevşemesi ve penil dokuya kan dolması, dolayısıyla da ereksiyon ile sonuçlanır. Cinsel uyarı olmadığı zaman tadalafilin hiçbir etkisi yoktur.

Farmakodinamik özellikler

*İn vitro* çalışmalar, tadalafilin, PDE5'in seçici bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. PDE5, korpus kavernozum düz kasında, damarlara ve iç organlara ait düz kaslarda, çizgili kaslarda, trombositlerde, böbreklerde, akciğerde ve beyincikte bulunan bir enzimdir. Tadalafil, PDE5 üzerinde diğer fosfodiesterazlara göre daha etkilidir. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp, beyin, kan damarları, karaciğer ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2 ve PDE4 enzimlerine kıyasla 10,000 kattan daha fazladır. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'ten 10,000 kattan daha fazladır. PDE3'e kıyasla, PDE5'in seçiciliği önemlidir çünkü PDE3, kardiyak kontraktilite ile ilgili bir enzimdir. Buna ilave olarak tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan bir enzim olan PDE6'dan yaklaşık 700 kat daha fazladır. Tadalafil aynı zamanda, PDE5 üzerine PDE7'den PDE10'a kadar olan enzimlerden yaklaşık 10,000 kattan daha fazla etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

1054 hastayla yapılan ve ilişki öncesi kullanılan tadalafile yanıt periyodunun araştırıldığı üç klinik çalışmanın sonuçlarına göre; tadalafilin başarılı cinsel ilişki ve ereksiyon sağlayıcı etkisi, plaseboya göre anlamlı olarak, doz alımından sonra en erken 16 dakika içinde başlamış ve 36 saat boyunca devam etmiştir.

Plasebo alan gönüllülerle kıyaslandığında, tadalafil uygulanan sağlıklı gönüllülerin sırt üstü yatar pozisyonda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 1.6/0.8 mm Hg) ve ayakta ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 0.2/4.6 mm Hg) belirgin bir fark olmazken, nabızda da anlamlı değişim olmamıştır.

Tadalafilin görme üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Farnsworth-Munsell 100-hue testi kullanılarak renk ayırımında (mavi/yeşil) bir bozukluk olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6'ya afinitesinin düşük olması ile uyumludur. Tüm klinik çalışmalarda, renk görme değişiklikleri ile ilgili raporlar çok seyrek ( $< \%0.1$ ).

Günlük olarak uygulanan tadalafil 10 mg (6 aylık bir çalışma) ve 20 mg'ın (6 aylık ve 9 aylık olmak üzere iki çalışma) spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek amacıyla, erkekler üzerinde üç ayrı çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların ikisinde, tadalafil tedavisi ile ilişkili olarak sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı olmayan düşüşler gözlenmiştir. Bu etkiler, motilite, morfoloji ve folikül stimüle edici hormonlar gibi diğer parametrelerdeki değişimler ile ilişkili değildir.

Günde bir kez alınan 2.5, 5 ve 10 mg dozlardaki tadalafil, farklı yaşlardaki (yaş aralığı: 21-82) ve etnik kökenden gelen ve farklı ciddiyette (hafif, orta ve şiddetli) ve etiyojide erektil disfonksiyona sahip 853 hastanın katıldığı 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda gerçekleştirilmiş olan iki primer etkililik çalışmasında, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması 57 iken, plaseboda 31'dir ve bu oran plaseboda %37'ye kıyasla tadalafil 5 mg'da %67 tadalafil 2.5 mg'da %50 olmuştur. Diyabete sekonder erektil disfonksiyon hastalarının olduğu bir çalışmada, her hasta için başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %28'e kıyasla tadalafil 5 mg ve 2.5 mg'da sırasıyla %41 ve %46 olmuştur. Her üç çalışmada da hastaların çoğunluğu, daha önceden ilişki öncesi kullanılan PDE5 inhibitörleri ile tedaviye cevap vermişlerdir. Daha önce PDE5 inhibitörü kullanmamış 217 hastalık daha sonraki bir çalışmada hastalar günde tek doz tadalafil 5 mg ve plaseboya randomize edilmiştir. Hasta başına başarılı cinsel girişim ortalaması plaseboda % 52 iken tadalafil 5 mg'da %68 olarak bulunmuştur.

Spinal kord hasarlı ve erektil disfonksiyonlu 186 hasta (142 tadalafil, 44 plasebo) ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %17 iken, tadalafil 10 mg veya 20 mg ile tedavi edilen hastalarda tadalafil erektil fonksiyonu %48 oranında anlamlı derecede iyileştirmiştir (ilişki öncesi esnek doz).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### **Emilim:**

Tadalafil, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve gözlenen maksimum ortalama plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) ilaç alındıktan ortalama 2 saat sonra ulaşılır. Oral ilaç alımı sonrasında tadalafilin mutlak biyoyararlanımı tespit edilmemiştir.

Tadalafilin emilim hız ve miktarı, yiyeceklerden etkilenmez; dolayısıyla tadalafil aç ya da tok karına alınabilir. İlaç alım zamanının (sabah ya da akşam) emilim hızı ya da miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

#### **Dağılım:**

Ortalama dağılım hacmi tadalafilin dokulara dağıldığını gösterecek şekilde yaklaşık 63 litredir. Terapötik konsantrasyonlarda, plazmadaki tadalafilin %94'ü proteinlere bağlıdır. Protein bağlaması, böbrek fonksiyonu bozukluğundan etkilenmemektedir. Sağlıklı gönüllülerin semeninde uygulanan dozun % 0.0005'inden azı görünmüştür.

#### Biyotransformasyon:

Tadalafil esas olarak, sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Dolaşıma katılan en temel metaboliti metilkatekol glukronittir. Bu metabolit, PDE5 üzerinde tadalafilden en az 13,000 kat daha az etkilidir. Dolayısıyla, tespit edilen metabolit konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmez.

#### Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil için ortalama oral klerens 2.5 L/sa ve ortalama yarı ömür 17.5 saattir. Tadalafil esas olarak inaktif metabolitler halinde, büyük ölçüde feçesle (dozun yaklaşık % 61'i) ve daha az oranda idrarla (dozun yaklaşık % 36'sı) atılmaktadır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil farmakokinetiği, zaman ve doz yönünden lineerdir. 2.5 ila 20 mg doz aralığında maruziyet (EAA), doz ile orantısal olarak artmaktadır. Günde tek doz uygulamasından sonraki 5 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Erektile disfonksiyona sahip hastalarda, popülasyon yaklaşımı ile belirlenen farmakokinetik, erektil disfonksiyona sahip olmayan gönüllülerdeki farmakokinetik ile benzerdir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) tadalafilin oral klerensi, 19-45 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olmuş ve bu, tadalafilin maruziyetinde (EAA) %25'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan bu etki, klinik olarak anlamlı değildir ve herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir.

##### Böbrek yetmezliği:

Tek-doz tadalafil (5-20 mg) kullanılarak gerçekleştirilen klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif (kreatinin klerensi 51 ila 80 ml/dak) veya orta ciddiyette (kreatinin klerensi 31 ila 50 ml/dak) böbrek bozukluğu bulunan gönüllülerde ve son-aşama böbrek hastalığı olan diyalize giren gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA), yaklaşık iki katına çıkmıştır. Hemodiyaliz hastalarında  $C_{maks}$  değerleri, sağlıklı gönüllülerinkinden %41 daha fazla olmuştur. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

##### Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A ve B) tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülere 10 mg'lık doz uygulandığındaki ile benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), tadalafilin güvenliliği ile ilgili kısıtlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer bozukluğu olan hastalara günde tek doz tadalafil uygulaması ile ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Eğer tadalafil, günde tek doz alınmak üzere reçete edilmişse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

##### Diyabetli hastalar:

Diyabetli hastalarda tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülerin EAA değerlerinden yaklaşık %19 daha düşüktür. Bu fark, doz ayarlaması yapılmasını gerektirmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Günde 1000 mg/kg'a kadar olan tadalafil dozlarında ilaç uygulanmış olan sıçan ya da farelerde, teratojenisite, embriyotoksosite veya fötotoksositeye dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılmış olan bir prenatal ve postnatal geliştirme çalışmasında, hiçbir etkinin gözlenmediği doz günde 30 mg/kg olmuştur. Gebe sıçanda, bu dozdaki hesaplanmış serbest ilaç için EAA, insanlar için 20 mg dozunda görülen EAA'nın yaklaşık 18 katı kadardır.

Erkek ve dişi sıçanlarda hiçbir fertilitte bozukluğu görülmemiştir. 6-12 ay boyunca, günde 25mg/kg (tek bir 20 mg'lık doz verilen insanlardaki maruziyetin en az 3 katı fazla maruziyetle [3.7-18.6 aralığı] sonuçlanacak şekilde) ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Silikon dioksit (Syloid® AL-1)  
Laktoz monohidrat  
Krospovidon  
Düşük substitüe hidroksipropil selüloz  
Silislenmiş mikrokristalin selüloz  
Sarı demir oksit (E172)  
Sodyum stearil fumarat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Nemden korunması için orijinal ambalajında saklayınız.  
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, Al/Al blister ambalajlarda 28 tablet.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sandoz International GMBH Holzkirchen/Almanya adına  
Sandoz İlaç San.ve Tic. A.Ş.  
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.  
No: 15A 34750 Ataşehir/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2016/281

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**

-