

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADLİS 2.5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tadalafil 2.50 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	240.00 mg
Sorbitol (E420)	22.00 mg
Aspartam (E951)	7.50 mg
Asesülfam potasyum	5.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Turuncu benekli, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılır.

TADLİS'in etkili olabilmesi için cinsel uyarımın olması gereklidir.

TADLİS kadınlarda kullanım için endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkeklerde kullanımı:

Önerilen doz cinsel aktiviteden önce 10 mg'dır. 10 mg'ın etkili olmadığı hastalarda doz 20 mg'a kadar arttırılabilir. Cinsel aktiviteden en az 30 dakika önce alınabilir. Sürekli olarak günlük kullanımı önerilmez.

TADLİS'i sıklıkla kullanan (örn. haftada en az 2 kez) hastalarda, hastanın seçimine ve doktorun kararına göre en düşük günlük doz düşünülebilir. Bu hastalarda önerilen doz günde

bir defa 5 mg'dır ve yaklaşık olarak günün aynı saatinde alınmalıdır. Bu doz, hastanın tolerabilitesine göre günde bir defa 2.5 mg doza düşürülebilir. Maksimum günlük doz sıklığı günde bir defadır. Günlük sürekli kullanımı gerekiyorsa doz periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

TADLİS ağızdan alınır.

Besinlerle veya tek başına alınabilir.

Efervesan tablet bir bardak suda eritilerek içilmelidir.

Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği olan erkeklerde: :

Hafif- orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda maksimum önerilen doz 10 mg'dır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerens < 30 ml/dak. ve hemodiyaliz hastaları) tadalafil kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan erkeklerde:

Önerilen doz cinsel aktiviteden önce besinlerle birlikte veya tek başına 10 mg'dır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda 10 mg'ın üzerindeki tadalafil kullanımıyla ilişkili kısıtlı veri mevcuttur. Bu hastalara TADLİS reçetelendirileceği zaman doktor tarafından dikkatli bir şekilde yarar/risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarla ilişkili kısıtlı veri mevcut olduğundan TADLİS reçetelendirileceği zaman doktor tarafından dikkatli bir şekilde yarar/risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı erkek hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diyabeti olan erkeklerde:

Diyabet hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tadalafil ya da TADLİS'in bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Klinik çalışmalarda, tadalafilin nitratların hipotansif etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu durumun nitratların ve tadalafilin nitrik oksit/sGMP yolu üzerindeki kombine etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, organik nitratların herhangi bir formunu düzenli ve/veya aralıklı olarak kullanan hastalarda, TADLİS'in birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).
- Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu epizodun daha önce fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü maruziyeti ile ilişkili olsun ya da olmasın, TADLİS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4).
- Kardiyovasküler hastalığı olan aşağıdaki hasta gruplarında TADLİS kullanımı önerilmemektedir:
 - Son 90 gün içerisinde miyokard infarktüs geçirmiş hastalar,
 - Stabil olmayan anginası olan ya da cinsel ilişki sırasında angina oluşan hastalarda,
 - Son 6 ay içinde New York Heart Association sınıflandırmasına göre "Sınıf 2" ya da daha ileri düzeyde kalp yetmezliği olan hastalarda,
 - Kontrol altına alınamayan aritmisi, hipotansiyonu (<90/50 mmHg) ya da kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda,
 - Son 6 ay içinde inme geçiren hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eretil disfonksiyonu teşhis etmek ve altında yatan potansiyel sebepleri tespit etmek için, farmakolojik tedavi düşünülmeden 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 düşüslere sebep olabilen vazodilatör özelliklere sahip olup (bkz. bölüm 5.1), nitratların hipotansif etkisini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.3).

Miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, stabil olmayan angina pectoris, ventriküler aritmi, inme, geçici iskemik ataklar, göğüs ağrısı, palpasyonlar ve taşikardi gibi ciddi

kardiyovasküler olaylar, pazarlama sonrası ve klinik çalışmalar sırasında rapor edilmiştir. Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir. Ancak, bu olayların doğrudan bu risk faktörlerine, TADLİS'e, cinsel aktiviteye veya bunların ya da diğer faktörlerin kombinasyonuna bağlı olup olmadığını kesin olarak tespit etmek mümkün değildir.

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

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), TADLİS'in güvenliliği ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. Eğer bu hastalara TADLİS reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

4 saat ya da daha fazla 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 (angüstasyon, 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, TADLİS'in de 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 TADLİS'in etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Alfa₁ adrenerjik blokörleri alan hastalara eş zamanlı olarak TADLİS verilmesi bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz. bölüm 4.5). Tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

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

Tadalafil sağlıklı bireylerde kanama zamanını uzatmıyorsa da, kanama bozukluğu olan ya da önemli etkin peptik ülserasyonu bulunan hastalardaki kullanımını risk-fayda değerlendirmesi sonucuna göre değerlendirilmeli ve dikkatle uygulanmalıdır.

Retinitis pigmentosa da dahil olmak üzere kalıtsal dejeneratif retinal bozuklukları olan hastalar da bu klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu hastalarda ilacın kullanılması önerilmemektedir.

TADLİS ve diğer erektil disfonksiyon tedavilerinin birlikte kullanımının güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu tür kombinasyonlar önerilmemektedir.

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.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tabletinde 2.85 mmol (65.7 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam uyarısı:

Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sorbitol uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Potasyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tabletinde 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder, yani esasında “potasyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda belirtildiği üzere tadalafil ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

Diğer maddelerin tadalafil üzerindeki etkileri

Tadalafil temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Seçici bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (günde 400 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve Cmaks değerlerine kıyasla, tadalafil (20 mg) maruziyetini (EAA) 4 kat ve Cmaks'ı %22 oranında artırmıştır. Bir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olan proteaz inhibitörü ritonavir (günde iki kez 200 mg), Cmaks 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 dispozyyonunda, taşıyıcıların (örneğin, p-glikoprotein) rollerinin ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle taşıyıcıların inhibisyonu aracılığı ile ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı vardır.

Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi diğer CYP3A4 indükleyiciler tadalafilin plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir.

Tadalafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Klinik çalışmalarda, tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara TADLİS 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 TADLİS dozu reçete edilmiş ve yaşamı tehdit eden bir durumda nitrat uygulanmasının tıbbi olarak gerekli görüldüğü bir hastada, nitrat uygulaması yapılmadan önce en son TADLİS 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.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin, antihipertansif bileşiklerin hipotansif etkilerini artırma potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri (enalapril), beta-adrenerjik reseptör blokörler (metoprolol), tiyazid diüretikler (bendrofluazid) ve anjiotensin 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 anjiotensin 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-kan basıncı değişimlerinin, kan basıncı kontrole 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 - aşağı 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.

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.

Alkol konsantrasyonları (ortalama maksimum kan konsantrasyonu %0.08), tadalafil 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, postural 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, etinilestradiolun oral biyoyararlanımında bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun klinik sonucu kesin olmamakla birlikte benzer bir artışın, terbutalinin oral uygulamasıyla da görülmesi beklenebilir.

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, 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, 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, asetil salisilik asitten kaynaklanan kanama zamanındaki uzamaya etki etmemiştir.

Antidiyabetik bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

TADLİS kadınların kullanımı için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında tadalafil maruziyeti ile ilgili hiç bir klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt veya indirekt zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

TADLİS kadınların kullanımı için endike değildir. Tadalafilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilité üzerinde herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Günde 25 mg/kg ve daha fazla tadalafil dozunun 6-12 ay boyunca verildiği köpeklerde 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 yürütölen 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 üzerine etkisini araştıran klinik çalışmalar yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda, tadalafil ve plasebonun oluşturduğu baş dönmesi hissi sıklığının benzer olmasına rağmen, hastalar araç veya iş makinesi kullanmadan önce TADLİS'in kendilerinde ne tip etkiler yarattığına dikkat etmelidirler.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tadalafil ile yapılan klinik çalışmalarda en sık rapor edilen yan etkiler baş ağrısı ve dispepsidir. Bu yan etkiler geçici olup şiddeti hafif veya ortadır. Yan etki verileri 75 yaş üstü hastalarda sınırlıdır. Bildirilen yan etkiler plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tadalafil ile tedavi edilen hastalarda ve pazarlama sonrası rapor edilen yan etkileri içermektedir.

TADLİS kullanımına bağlı yan etkiler görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir.

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: Hipersensitif reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Seyrek: İnme¹ (kanama vakaları dahil), senkop, geçici iskemik ataklar¹, migren³, nöbetler, geçici amnezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözlerde ağrı hissetme

Seyrek: Görüş alanının azalması, göz kapaklarının şişmesi, konjunktival hiperemi, non-arterik iskemik optik nöropati (NAION)³, retinal vasküler oklüzyon³

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Ani işitme kaybı²

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntı

Seyrek: Miyokardiyal enfarktüs, stabil olmayan angina pectoris³, ventriküler aritmi³

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Al basması

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (daha önceden antihipertansiyon ilacı alan hastalarda tadalafil kullanıldığında en sık rapor edilen yan etki), hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Burun tıkanıklığı

Seyrek: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, gastroözefageal reflü

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü, terleme

Seyrek: Ürtiker, Stevens Johnson sendromu³, ekfoliyatif dermatit³

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Uzamış ereksiyon, priapizm³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı¹

Seyrek: Yüz ödemi³, ani kardiyak ölüm^{1,3}

¹ Daha önceden kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaların çoğunda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

² Az sayıdaki klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda tadalafil içeren PDE5 inhibitörleri kullanan hastalarda işitmede ani azalma veya işitme kaybı rapor edilmiştir.

³ Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat pazarlama sonrası rapor edilen istenmeyen etkiler.

Tadalafil ile tedavi edilenlerde plaseboya kıyasla, EKG anormalliklerinin özellikle sinüs bradikardi insidansının biraz daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. EKG anormalliklerinin çoğu istenmeyen etki reaksiyonları 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı deneklere 500 mg'a kadar tek doz, hastalara 100 mg'a kadar günlük dozlar verilmiştir. Yan etkiler, düşük dozlarda görülenlere benzerdir. Doz aşımı durumunda gerekli standart destekleyici tedaviler yapılmalıdır. Hemodiyalizin tadalafil atılımına etkisi önemsizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar

ATC Kodu: G04BE08

Etki mekanizması

Tadalafil, siklik guanozin monofosfat (sGMP)-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)'in güçlü, selektif ve geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Cinsel uyarı lokal nitrik oksit salınımına neden olduğunda, PDE5'in tadalafil tarafından inhibisyonu korpus kavernozumda sGMP seviyelerinin artmasına sebep olur. Bu, düz kas gevşemesine ve penise ait dokulara kan dolmasına, dolayısıyla da ereksiyona sebep olur. Tadalafil, cinsel uyarı olmazsa etkili olmaz.

In vitro çalışmalar, tadalafilin PDE5'in selektif 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. Tadalafilin PDE5 üzerindeki etkisi diğer fosfodiesterazlara göre daha güçlüdür. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp, beyin, kan damarları, karaciğer, lökositler, iskelet kasları ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2, PDE4 ve PDE7 enzimlerinin üzerine olan etkisine kıyasla 10.000 kattan daha fazladır. Bu PDE3'den ziyade PDE5'e karşı olan seçicilik önemlidir çünkü PDE3, kalp kasılmasında görev alan bir enzimdir. Ayrıca, tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, retinada bulunan ve ışık transdüksiyonundan sorumlu olan PDE6 üzerine olan etkisinden yaklaşık 700 kat daha güçlüdür. Tadalafilin PDE5'e olan etkisi, PDE8, 9, 10'a olan etkisine oranla 9.000

kat daha fazla, PDE11'e göre ise 14 kat daha fazladır. PDE8'den PDE11'e kadarki inhibisyonun fizyolojik etkileri ve dokulardaki dağılımı bilinmemektedir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik:

1.054 hasta ile yürütülen 3 klinik çalışmada tadalafile verilen yanıt belirlenmiştir. Plaseboyla kıyaslandığında, tadalafil alımından sonraki 36 saat içinde erektil fonksiyonda ve başarılı cinsel birleşmenin olmasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı gibi, alınmasından 16 dakika sonra hastanın cinsel birleşme için gerekli ereksiyona ulaşmasını ve bu ereksiyonu koruduğu gözlenmiştir.

Tadalafil uygulanan sağlıklı deneklerin yatar pozisyonda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları plasebo alan deneklerle kıyaslandığında önemli bir değişiklik olmamıştır (Ortalama maksimum azalma sırasıyla 1.6/ 0.8 mmHg). Aynı şekilde ayakta ölçülen kan basıncı (ortalama maksimum azalma sırasıyla (0.2/ 4.6 mmHg) ve kalp hızında da önemli bir değişiklik olmamıştır. İlaç etkileşimi çalışmalarında tadalafil ile bazı oral antihipertansif ilaçlar çalışıldığında, tadalafilin bu oral antihipertansiflerin etkilerini klinik olarak anlamlı şekilde güçlendirmedeği görülmüştür.

Tadalafilin görme üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada "Farnsworth Munsell 100hue" testi uygulandığında mavi/yeşil renk ayırımında bir bozukluk saptanmamıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE6'ya afinitesinin PDE5'e olan afinitesinden düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, elektoretinogram, intraoküler basınç, pupillometre ve görüş keskinliği üzerinde de hiçbir etki saptanmamıştır. Tüm klinik çalışmalarda renk görme değişiklikleri seyrek olarak bildirilmiştir (<% 0.1).

Üç klinik çalışmada tadalafilin günde bir defa alınan 2.5, 5 ve 10 mg dozlarının etkinliği farklı etnik kökenden gelen, yaş aralığı 21-82, erektil disfonksiyon seviyeleri farklı (hafif, orta, şiddetli), ve etiyojisi olan 853 hastada değerlendirilmiştir. İki birincil etkinlik çalışmasında, her hastanın ortalama başarısı sırasıyla 5 mg'da %57 ve %67, 2.5 mg'da %50, plasebo grubunda ise %31 ve %37'dir. Erektile disfonksiyonu olan diyabet hastalarındaki başarı oranı 5 mg ve 2.5 mg dozda sırasıyla %41 ve %46, plaseboda ise bu oran %28'dir.

16 klinik çalışmada tadalafilin 2 ila 100 mg aralığındaki dozlarının etkinliği farklı etnik kökenden gelen, yaş aralığı 21-86, erektil disfonksiyon seviyeleri farklı (hafif, orta, şiddetli), ve etiyojisi olan 3250 hastada değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların çoğunda en az 1 yıl boyunca erektil disfonksiyon olduğu rapor edilmiştir. Genel popülasyonun birincil

etkinlik çalışmasında plasebo grubundaki hastaların % 35'inde başarı rapor edilirken, tadalafil grubunda hastaların %81'in de başarı rapor edilmiştir. Çeşitli seviyelerde (hafif, orta, şiddetli) erektil disfonksiyonu olan hastalarda tadalafil ile iyileşme (hafif, orta, şiddetli erektil disfonksiyonu olan hastalardaki başarı oranı tadalafil grubunda sırasıyla %86, %83 ve %72, plasebo alan grupta ise sırasıyla %45, %42 ve %19) rapor edilmiştir. Birincil etkinlik çalışmalarında, ilişkideki başarı oranı tadalafil alan hastalarda (%75) plaseboya kıyasla (%35) daha yüksek bulunmuştur.

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. Tadalafilin emilim hız ve oranı alınan yiyeceklerle ilişkili değildir, dolayısıyla TADLİS aç ya da tok karnına alınabilir. İlaç alım zamanının (sabah ya da akşam alınmasının) emilim hızı veya oranı üzerine anlamlı bir klinik etkisi yoktur.

Dağılım:

Tadalafilin ortalama dağılım hacmi 63 L'dir, bu da dokulara dağıldığını gösterir. Terapötik konsantrasyonlarda plazmadaki tadalafilin % 94'ü proteinlere bağlıdır. Böbrek fonksiyonunun bozulması proteinlere bağlanmasını etkilemez.

Sağlıklı kişilere uygulanan dozun % 0.0005'inden azı semende görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Tadalafil esas olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir, dolaşıma katılan ana metaboliti metilkatekol glukuroniddir. Bu metabolitin PDE5 üzerine etkisi tadalafilden 13.000 kat daha azdır. Dolayısıyla, metabolitin tespit edilen bu konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmez.

Eliminasyon:

Sağlıklı kişilerdeki ortalama oral klerens 2.5 L/sa ve ortalama yarılanma ömrü 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) atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı bireylerde tadalafil zaman ve doza bağlı olarak mg doğrusal farmakokinetik özellik gösterir. 2.5 – 20 mg doz aralığında, dozla orantılı olarak EAA artar. Günde tek doz uygulamasından sonraki 5 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Sağlıklı bireylerin ve erektil disfonksiyonu olan hastaların farmakokinetiği benzerdir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı deneklerde (65 yaş ve üstü) tadalafilin oral klerensi, 19-45 yaş arasındaki sağlıklı deneklere göre daha düşük olmuş ve bu, tadalafilin kandaki değerlerinde (EAA) %25'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan bu etki klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

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 Cmaks değerleri, sağlıklı gönüllülerinkinden %41 daha fazla olmuştur. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A ve B) tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülere 10 mg'lık doz uygulandığındaki ile benzerdir. Bu hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla (Child Pugh Sınıf C) ilgili kısıtlı klinik veri mevcuttur. Eğer TADLİS reçete edilmişse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda 10 mg tadalafil dozundan daha yüksek dozlarda uygulanmasıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda tadalafilin günde bir kez kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Eğer

TADLİS reçete edilmişse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır

Diyabetli hastalar:

Diyabetli hastalarda tadalafilin kandaki değerleri (EAA) sağlıklı deneklerdekinden yaklaşık olarak %19 daha düşük çıkmıştır. Ancak bu fark, doz ayarlaması yapmayı gerektirmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, 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, embriyotoksisite veya fototoksisiteye 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 25 mg/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

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Aspartam (E951)

Asesülfam potasyum

Böğürtlen aroması

Betakaroten %1 CWS

Simetikon

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

28 efervesan tablet Alü/ Alü blister'de ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

240/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ