

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADLİS 20 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tadalafil 20.00 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E 420) 30.00 mg

Aspartam (E 951) 30.00 mg

Sodyum bikarbonat 500.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Efervesan tablet.

Turuncu benekli, yuvarlak, düz yüzeyle efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapotik endikasyonlar

Erektile disfonksiyonun tedavisinde endikedir.

TADLİS'in etkili olabilmesi için cinsel uyarının olması gereklidir. TADLİS kadınlarda kullanım için endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkeklerde kullanımı

Genel olarak önerilen günlük doz, cinsel aktiviteden en az 30 dakika önce aç veya tok karnına alınan 20 mg efervesan tablettir.

Maksimum doz sıklığı günde 1 efervesan tablettir.

20 mg'lık tadalafil efervesan tabletler beklenen cinsel aktivite öncesinde kullanım içindir ve sürekli olarak günlük kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

Tabletler ağız yoluyla alınır.

Efervesan tablet bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

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, tadalafil kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

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 yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Diyabet:

Diyabetli hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

TADLİS 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 TADLİS'in birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

TADLİS'in de 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 bulundurulmalıdır.

Aşağıda belirtilen kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir ve bu nedenle bu hastalarda tadafil 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, TADLİS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Erektile 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 bulundurulmalıdır. Tadafil, kan basıncında hafif ve geçici düşümlere 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 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, 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 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, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin) kullanan hastalara, ilaçlar birlikte kullanıldığında tadalafil maruziyetinde artış (EAA) gözlemlendiğinden, TADLİS reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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.

Sorbitol uyarısı:

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

Aspartam uyarısı:

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

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tabletinde 136,88 mg (5,95 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 dispozisyonunda, 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 nitroglicerinin 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 araştırmada, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) 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 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 - 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, 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, etinilestradiolün 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.

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

Antidiyabetik bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: B

TADLİS kadınların kullanımı için endike değildir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında tadalafıl 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/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Günde 25 mg/kg ve daha fazla tadalafıl 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 tadalafıl 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 tadalafıl kollarındaki baş dönmesi vakalarının sıklığı benzer olsa da, hastalar, araç ya da makine kullanımından önce TADLİS'e nasıl bir tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı ve dispepsidir. Bildirilen istenmeyen etkiler geçici ve genelde hafif ya da orta şiddetli olmuştur. 75 yaş üzerindeki hastalarda istenmeyen etki verileri sınırlıdır.

Aşağıdaki tabloda, ruhsatlandırma için yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ilişki öncesi kullanılan TADLİS veya günlük doz ile tedavi edilen hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler listelenmektedir. Tablo aynı zamanda, ilişki öncesi TADLİS 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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Seyrek: İnme¹, senkop, geçici iskemik ataklar¹, migren

Bilinmiyor: Nöbetler, geçici amnezi

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözde ağrı hissi, göz kapaklarında şişme, konjoktival hiperemi

Seyrek: Görme alanı bozukluğu

Bilinmiyor: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION), retinal vasküler oklüzyon

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Bilinmiyor: Ani işitme kaybı²

Kardiyak bozukluklar¹

Yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Miyokard infarktüsü

Bilinmiyor: Stabil olmayan angina pectoris, ventriküler aritmi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüz kızarıklığı

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

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Nazal konjesyon

Yaygın olmayan: Epistaksis

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Dispepsi

Yaygın: Abdominal ağrı, gastro-özofageal reflü

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, hiperhidroz (terleme)

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, eksfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek: Uzamış ereksiyon

Bilinmiyor: Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı¹

Seyrek: Yüzde ödem

Bilinmiyor: Ani kardiyak ölüm¹

(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.

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.

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

Farmakoterapotik grubu: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar.

ATC kodu: G04BE

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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 kontraktile 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.

1054 hastayla yapılan ve ilişki öncesi kullanılan TADLİS'e 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 TADLİS 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.

2 ila 100 mg aralığında dozlardaki tadalafil, farklı yaşlardaki (yaş aralığı: 21-86) ve etnik kökenden gelen ve farklı ciddiyette (hafif, orta ve şiddetli) ve etiyolojide erektil disfonksiyona sahip 3250 hastanın katıldığı 16 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunluğu, en az bir yıldır süren erektil disfonksiyon rapor etmişlerdir. Genel popülasyonda gerçekleştirilmiş olan primer etkililik çalışmalarında hastaların, plasebo ile %35'e kıyasla %81'i TADLİS'in ereksiyonlarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Buna ilaveten, tüm ciddiyet kategorilerindeki erektil disfonksiyona sahip hastalar, TADLİS'in ereksiyonlarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (hafif, orta ve şiddetli için sırasıyla plasebo ile %45, %42 ve %19'a kıyasla TADLİS ile %86, %83 ve %72). Primer etkililik çalışmalarında, cinsel birleşme girişimlerinin plasebo ile %32'ye kıyasla TADLİS ile tedavi edilen hastalarda %75'i başarılı olmuştur.

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 (Cmaks) ilaç alındıktan ortalama 2 saat sonra ulaşılır. Oral ilaç alımı sonrasında tadalafilin mutlak biyoyararlanımı tespit edilmemiştir.

Tadalafilin emilim hız ve miktarı, yiyeceklerden etkilenmez; dolayısıyla TADLİS aç ya da tok karnına 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.

Terapotik 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, erektile 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_{max} 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), TADLİS’in güvenliliği ile ilgili kısıtlı klinik veri mevcuttur. Eğer TADLİS 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, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Günde 1000 mg/kg'a kadar olan tadalafile 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 fertilité 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 tadalafile verilen köpeklerin bazılarında spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1).

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidrus

Sodyum Bikarbonat

PVPP 30

Sorbitol (E 420)

Aspartam (E 951)

Peg 6000

Böğürtlen Aroması

Simetikon

Betakaroten %1 CWS

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. Ambalajın niteliği ve içeriği

2, 4 ve 8 efervesan tablet, strip ambalaj ile ambalajlanmıştır.

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

Nuvomed İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi.

Bağımsız Bölüm No:2/13

Zeytinburnu/İSTANBUL

e-mail: info@nuvomedilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

232/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ