

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PUBİLTOR 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet,

Etkin madde:

Tadalafil..... 20 mg içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....251,8 mg

Kroskarmeloz sodyum.....7 mg

Sodyum lauril sülfat.....1 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafı yazısız, diğer tarafı '20' baskılı, açık kahve renkli, badem şeklinde film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

PUBİLTOR, egzersiz yeteneğini iyileştirmek amacıyla kısaca PAH olarak adlandırılan Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (WHO fonksiyonel sınıf II, III ve IV) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

İdiyopatik PAH (İPAH) ve kollajen vasküler hastalığa bağlı PAH'da etkililik gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

WHO fonksiyonel sınıfı II ve III olarak sınıflandırılan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) 2 yaş ve üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Tedavi yalnızca PAH tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Yetişkinler

Önerilen PUBİLTOR dozu, günde bir kere alınmak üzere, 40 mg'dır (iki adet 20 mg'lık tablet).

Pediyatrik popülasyon (2 ila 17 yaş arası)

Pediyatrik hastalarda yaş ve kilo kategorilerine göre önerilen günde bir kez alınan dozlar aşağıda gösterilmiştir.

Pediyatrik hastanın yaşı ve/veya kilosu	Önerilen günlük doz ve doz rejimi
≥2 yaş	
Vücut ağırlığı ≥40 kg	Günde 1 kez 40 mg (2 adet 20 mg tablet)
Vücut ağırlığı <40 kg	Günde 1 kez 20 mg tablet

2 yaşından küçük hastalar için klinik çalışmalardan farmakokinetik veya etkililik verisi elde edilememiştir. 6 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda tadalafilin en uygun dozu belirlenmemiştir. Bu nedenle, PUBİLTOR bu yaş alt grubunda önerilmemektedir.

Gecikmiş doz, atlanmış doz veya kusma

PUBİLTOR'un günlük dozu, aynı gün içerisinde alınması gereken zamandan daha geç alındıysa; bir sonraki doz, herhangi bir değişiklik yapmadan, normal vaktinde alınmalıdır. Bir doz atlanırsa ekstra doz alınmamalıdır.

Kusma meydana gelirse ekstra doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

PUBİLTOR tablet, bir bardak su ile, aç ya da tok karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Yetişkinler ve pediyatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, en az 40 kg ağırlığında hastalar)

Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu olarak günde bir kez 20 mg önerilmektedir. Doz, bireysel etkililik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez 40 mg'a kadar artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda PUBİLTOR kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, ağırlığı 40 kg'den az hastalar)

Ağırlığı 40 kg'den az ve hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda maksimum doz, bireysel etkililik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak günde bir kez 20 mg'dır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Yetişkinler ve pediyatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, en az 40 kg ağırlığında hastalar)

Hafif ile orta şiddette karaciğer sirozu (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda klinik deneyimin sınırlı olmasından dolayı başlangıç dozu olarak günde bir kez 20 mg düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, ağırlığı 40 kg'den az hastalar)

Ağırlığı 40 kg'den az ve hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda yitiliği nedeniyle PUBİLTOR kullanımı önerilmez.

Tadalafil reçete edilen her yaş grubundan hastaya, ilacı reçete eden hekim tarafından dikkatli bir şekilde bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Ağır karaciğer sirozu olan hastalarda (Child Pugh sınıf C) kullanımına ait klinik veriler bulunmadığından, bu hastalarda PUBİLTOR kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon (2 yaş altı):

PUBİLTOR'un 2 yaş altı çocuklarda dozu ve etkililiği belirlenmemiştir. Şu anda mevcut veriler 4.8 ve 5.1 bölümlerinde açıklanmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tadalafile veya bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Son 90 gün içinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü durumunda,
- Ciddi hipotansiyon (<90/50 mmHg) durumunda,
- Klinik çalışmalarda, tadalafilin nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bunun nitratların ve tadalafilin nitrik oksit/cGMP yolağı üzerindeki kombine etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat kullanan hastalara tadalafil verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- Tadalafil de dahil olmak üzere fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcıları ile birlikte uygulanması semptomatik hipotansiyona yol açabileceğinden kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- Daha önce PDE5 inhibitörü maruziyetiyle bağlantılı olsun veya olmasın, arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler hastalıklar

Aşağıdaki kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları PAH klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir:

- Klinik olarak anlamlı aort ve mitral kapakçık hastalığı olan hastalar
- Perikardiyal kontriksiyonu olan hastalar
- Restriktif veya konjestif kardiyomiyopatisi olan hastalar
- Önemli sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalar

- Yaşamı tehdit eden aritmileri olan hastalar
- Semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalar
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalar.

Bu hastalarda tadalafilin güvenliliğine ilişkin klinik veri bulunmadığından, tadalafil kullanımı önerilmemektedir.

Pulmoner vazodilatörler, pulmoner veno-oklüsif hastalığı (PVOD) olan kişilerin kardiyovasküler durumunu önemli ölçüde kötüleştirebilir. Tadalafilin veno-oklüsif hastalığı olan kişilerde uygulanmasına ilişkin hiçbir klinik veri bulunmadığından, bu hastalara tadalafil uygulanması önerilmemektedir. Tadalafil uygulandığında pulmoner ödem bulguları gözlenirse, ilişkili PVOD olasılığı düşünülmelidir.

Tadalafil, kan basıncında geçici düşümlere neden olabilecek sistemik vazodilatör özelliklere sahiptir. Şiddetli sol ventriküler dışarı akış obstrüksiyonu, sıvı eksikliği, otonomik hipotansiyon veya dinlenme hipotansiyonu olan hastalar gibi belirli altta yatan rahatsızlıkları olan hastaların bu vazodilatör etkilerden olumsuz etkilenip etkilenmeyeceği dikkatlice değerlendirilmelidir.

Alfa₁ bloker kullanan hastalarda tadalafilin eş zamanlı uygulanması bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

Görme kusurları

Merkezi Seröz Koryoretinopati (CSCR) dahil olmak üzere görme kusurları ve NAION vakaları tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin alımıyla bağlantılı olarak bildirilmiştir. CSCR vakalarının çoğu tadalafil kesildikten sonra kendiliğinden düzelmiştir. NAION ile ilgili olarak, gözlensel verilerin analizleri, erektil disfonksiyonu olan erkeklerde tadalafil veya diğer PDE5 inhibitörlerine maruz kaldıktan sonra akut NAION riskinin arttığını göstermektedir. Bu tadalafile maruz kalan tüm hastalar için geçerli olabileceğinden, hastaya ani görme kusuru, görme keskinliği bozukluğu ve/veya görme bozulması durumunda PUBİLTOR almayı bırakması ve derhal bir doktora danışması gerektiği söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.3). Retinitis pigmentosa dahil olmak üzere bilinen kalıtsal dejeneratif retina bozuklukları olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Azalmış veya ani işitme kaybı

Tadalafil kullanımından sonra ani işitme kaybı vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda başka risk faktörleri mevcut olsa da (yaş, diyabet, hipertansiyon, işitme kaybı öyküsü ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları gibi) hastalara ani işitme kaybı veya azalması durumunda derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Artmış tadalafil maruziyeti (EAA), sınırlı klinik deneyim ve diyaliz ile klirensi etkileme durumunun olmaması nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tadalafil önerilmemektedir.

Şiddetli karaciğer sirozu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalar araştırılmamıştır ve bu nedenle tadalafil önerilmemektedir.

Priapizm ve penisin anatomik deformasyonu

PDE5 inhibitörleriyle tedavi edilen erkeklerde priapizm bildirilmiştir. 4 saat veya daha uzun süren ereksiyonlar yaşayan hastalara derhal tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Priapizm derhal tedavi edilmezse, penis dokusu hasarı ve kalıcı potens kaybı meydana gelebilir.

Tadalafil, penisin anatomik deformasyonu (angüstasyon, kavernoza fibrozis veya Peyronie hastalığı gibi) olan hastalarda veya priapizme yatkınlık oluşturabilecek durumları (orak hücreli anemi, multipl miyelom veya lösemi gibi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörleri ile birlikte kullanım

Rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerini kronik olarak alan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Ketokonazol veya ritonavir gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerini eş zamanlı alan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Eretil disfonksiyon tedavileri

Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörleri kombinasyonları veya erektil disfonksiyon için diğer tedavilerin etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. PUBİLTOR'u bu tıbbi ürünlerle birlikte kullanmamaları gerektiği hastalara bildirilmelidir.

Prostasiklin ve analogları

Tadalafilin prostasiklin veya analoglarıyla birlikte uygulanmasının etkililiği ve güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Bu nedenle, birlikte uygulanması durumunda dikkatli olunması önerilir.

Bosentan

Bosentan tedavisi gören hastalarda tadalafilin etkililiği kesin olarak gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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

PUBİLTOR her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların tadalafil üzerine etkileri

Sitokrom P450 İnhibitörleri

Azol antifungalleri (örn. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg/gün), tadalafilin tek başına alımına göre tadalafil (10 mg) tek doz maruziyetini (eğri altındaki alanı (EAA)) 2 kat ve C_{maks} değerlerini %15 artırmıştır. Ketokonazol (400 mg/gün) ile bu oranlar 4 kat ve %22 artmıştır.

Proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olan ritonavir (günde 2 kez 200 mg), tadalafil (20 mg) tek doz maruziyetini (EAA) 2 kat artırırken, C_{maks} değerlerinde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Ritonavir (günde 2 kez 500 mg veya 600 mg) tadalafil (20 mg) tek doz maruziyetini (EAA) %32 artırırken C_{maks} değerlerini %30 azaltmıştır.

Sitokrom P450 İndükleyicileri

Endotelin-1-reseptör antagonistleri (örn. bosentan)

CYP2C9 ve CYP3A4 substratı ve CYP3A4, CYP2C9 ve muhtemelen CYP2C19'un orta düzeyde indükleyicisi olan bosentan (günde 2 kez 125 mg), çoklu doz eş zamanlı uygulama sonrasında tadalafilin (günde bir kez 40 mg) sistemik maruziyetini %42 ve C_{maks} değerlerini %27 oranında azaltmıştır. Tadalafilin etkililiği bosentan tedavisi altındaki hastalarda tam olarak gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Tadalafil, bosentan veya metabolitlerinin maruziyetini (EAA ve C_{maks}) etkilememiştir.

Tadalafilin diğer endotelin-1-reseptör antagonistleri ile kombinasyonundaki etkililik ve güvenilirlik incelenmemiştir.

Antimikrobiyal ajanlar (örn. rifampisin)

CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin (600 mg/gün), tadalafilin tek başına (10 mg) alımına göre tadalafil eğri altındaki alanı (EAA) %88 ve C_{maks} değerlerini %46 oranında azaltmıştır.

Tadalafilin diğer ilaçlar üzerine etkileri

Nitratlar

Klinik farmakoloji çalışmalarında tadalafil (5, 10, 20 mg), nitratların hipotansif etkisini artırmıştır. Bu etkileşim 24 saatten uzun sürmüş ve son tadalafil dozundan 48 saat sonra artık tespit edilememiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat kullanan hastalara tadalafil verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Antihipertansifler (kalsiyum kanal blokörleri dahil)

Doksazosin (günde 4 ve 8 mg) ve tadalafilin (5 mg günlük doz ve 20 mg tek doz) eş zamanlı uygulanması, alfa blokörün kan basıncı düşürücü etkisini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu etki

en az 12 saat sürmektedir ve senkopa yol açabilecek şekilde semptomatik olabilir. Bu yüzden bu kombinasyon önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sınırlı sayıda sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen etkileşim çalışmalarında, bu etkiler alfuzosin veya tamsulosin ile gözlenmemiştir.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin (10 ve 20 mg) antihipertansif ajanların hipotansif etkilerini artırma potansiyeli incelenmiştir. Antihipertansif tıbbi ürünlerin ana sınıfları monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak incelenmiştir. Birden fazla antihipertansif tıbbi ürün alan hipertansiyonu iyi kontrol edilmeyen hastalarda, kan basıncı iyi kontrol edilen hastalara kıyasla, kan basıncında daha fazla düşüş gözlenmiştir; burada düşüş minimaldir ve sağlıklı gönüllülerdekine benzerdir. Eş zamanlı antihipertansif tıbbi ürünler alan hastalarda, tadalafil 20 mg kan basıncında bir düşüşe neden olabilir; bu (yukarıdaki doksazosin hariç) genel olarak küçüktür ve klinik olarak anlamlı olma olasılığı düşüktür.

Riosiguat

Klinik öncesi çalışmalarda, PDE5 inhibitörleri riosiguat ile kombine edildiğinde ek bir sistemik kan basıncı düşürücü etki gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda, riosiguatın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Araştırılan popülasyonda kombinasyonun olumlu klinik etkisine dair bir kanıt yoktur. Tadalafil dahil olmak üzere PDE5 inhibitörleri ile riosiguatın eş zamanlı kullanımını kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

CYP1A2 substratları (örn. teofilin)

10 mg tadalafil, teofilin (non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü) ile birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Gözlenen tek farmakodinamik etki kalp atım hızında gözlenen ufak bir artıştır (3,5 atım [bpm]/dk).

CYP2C9 substratları (örn. R-varfarin)

Tadalafilin (10 mg ve 20 mg) S-varfarin veya R-varfarin (CYP2C9 substratı) maruziyeti (EAA değerleri) üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Varfarin ile gözlenen protrombin zamanındaki değişiklik üzerine tadalafilin herhangi bir etkisi yoktur.

Asetilsalisilik asit

Tadalafil (10 mg ve 20 mg) asetil salisilik asitin neden olduğu kanama süresindeki artışı hızlandırmamıştır.

P-glikoprotein substratları (örn. digoksin)

Tadalafilin (günde bir kere 40 mg) digoksinin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı derecede bir etkisi olmamıştır.

Oral kontraseptifler

Kararlı durumda tadalafil (günde bir kere 40 mg), plasebo ile birlikte uygulanan oral kontraseptiflere kıyasla, etinilestradiol maruziyetini (EAA) %26 ve C_{max} 'ı %70 oranında

artırmıştır. Tadalafilin levonorgestrel üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır, bu da etinilestradiolün etkisinin tadalafil tarafından intestinal sülfatasyonun inhibisyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu bulgunun klinik önemi belirsizdir.

Terbutalin

Etinilestradiol ile gözlenen EAA ve C_{maks} değerlerinde gözlenen artışın benzeri terbutalin oral alımı ile de gözlenebilir. Tadalafil ile bağırsakta sulfasyonun engellenmesi ile ilişkisi olabilir, bu bulgunun klinik önemi belirsizdir.

Alkol

Tadalafil (10 mg veya 20 mg) ile alkolün eş zamanlı alımında alkol konsantrasyonları etkilenmemiştir. Ayrıca, alkol ile eş zamanlı uygulandığında tadalafil konsantrasyonlarında da herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Tadalafil (20 mg), alkol (80 kg ağırlığındaki bir erkekte 0,7 g/kg veya yaklaşık 180 mL %40 alkol [votka]) tarafından üretilen ortalama kan basıncı düşüşünü artırmamıştır, ancak bazı gönüllülerde, postürel baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir. Alkolün bilişsel işlev üzerindeki etkisi tadalafil (10 mg) tarafından artırılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, görünür klirens (CL/F) tahminleri ve bosentanın pediyatrik hastalarda CL/F üzerindeki etkisi, PAH'lı yetişkin hastalardakine benzerdir. Bosentan kullanımıyla tadalafil için doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin özel bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tadalafil kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonel/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak tadalafilin gebelik sırasında verilmemesi önerilir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda tadalafilin anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emzirme döneminde PUBİLTOR kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Köpeklerde fertilite bozukluğuna işaret edebilecek etkiler görölmüştür. Sonraki iki klinik çalışma, bu etkinin insanlarda olası olmadığını göstermektedir; ancak bazı erkeklerde sperm konsantrasyonunda azalma görölmüştür (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PUBİLTOR'un araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Klinik çalışmalarda plasebo ve tadalafil alanlarda baş dönmesi vakalarının sıklığı benzerlik gösterse de, PUBİLTOR alan hastalar araba ve makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

40 mg tadalafil ile en yaygın olarak ($\geq 10\%$) bildirilen yan etkiler; baş ağrısı, bulantı, sırt ağrısı, dispepsi, cildin kızarması, miyalji, nazofarenjit ve ekstremitte ağrısıdır. Bildirilen yan etkiler geçici ve genellikle hafif-orta düzeydedir. 75 yaş üstü hastalarda istenmeyen etki verileri sınırlıdır.

PAH tedavisi için tadalafilin pivotal plasebo kontrollü çalışmasında, toplam 323 hasta günde bir kez 2,5 mg ile 40 mg arasında değişen dozlarda tadalafil ile tedavi edilmiş ve 82 hasta plasebo ile tedavi edilmiştir. Tedavi süresi 16 haftadır. Advers olaylar nedeniyle çalışmadan ayrılma sıklığı düşüktür (tadalafil %11, plasebo %16). Pivotal çalışmayı tamamlayan üç yüz elli yedi (357) hasta uzun dönemli bir uzatma çalışmasına dahil edilmiştir. Çalışılan dozlar günde bir kez 20 mg ve 40 mg'dır.

Aşağıda, tadalafil ile tedavi edilen PAH hastalarında yürütölen plasebo kontrollü klinik çalışma sırasında bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiştir. Ayrıca, erkek erektil disfonksiyonunun tedavisinde tadalafil ile klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası dönemde bildirilen bazı advers reaksiyonlar da yer almaktadır. Bu advers olaylara, PAH hastalarındaki mevcut sıklık verilerden tahmin edilemeyenler için "bilinmiyor" sıklığı veya tadalafilin pivotal plasebo kontrollü çalışmasındaki klinik çalışma verilerine dayanarak bir sıklık atanmıştır.

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: Hipersensitivite reaksiyonları⁵

Bilinmiyor¹: Anjiyoödem

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı⁶
Yaygın: Senkop, migren⁵
Yaygın olmayan: Kasılmalar⁵, geçici amnezi⁵
Bilinmiyor¹: İnme² (hemorajik olaylar dahil)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme
Bilinmiyor¹: Arteritik olmayan anterior iskemik nöropati (NAION), retinal vasküler oklüzyon, görme alanı defekti, santral seröz korioretinopati

Kulak ve içkulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması
Bilinmiyor¹: Ani işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı^{2,5}
Yaygın olmayan: Ani kardiyak ölüm^{2,5}, taşikardi^{2,5}
Bilinmiyor¹: Stabil olmayan angina pektoris, ventriküler aritmi, miyokard infarktüsü²

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Cildin kızarması
Yaygın: Hipotansiyon
Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Nazofarenjit (nazal konjesyon, sinus konjesyonu ve rinit dahil)
Yaygın: Burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, dispepsi (abdominal ağrı/rahatsızlık dahil³)
Yaygın: Kusma, gastroözofajeal reflü

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Ürtiker⁵, hiperhidroz (terleme)⁵
Bilinmiyor¹: Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı (uzuv rahatsızlığı dahil)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Artmış uterus kanaması⁴

Yaygın olmayan: Priapizm⁵, penis kanaması, hematospermi

Bilinmiyor¹: Uzamış ereksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi, göğüs ağrısı²

(1) Olaylar ruhsatlandırma çalışmalarında bildirilmemiştir ve mevcut verilerden tahmin edilemeyebilir. Advers olaylar erektil disfonksiyon tedavisinde tadalafilin kullanımı ile ilgili pazarlama sonrası veya klinik çalışma verilerinden dahil edilmiştir.

(2) Bu advers olayların bildirildiği hastaların büyük kısmında kardiyovasküler risk faktörleri mevcuttu.

(3) Dahil edilen asıl MedDRA terimleri abdominal rahatsızlık, karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve mide rahatsızlığıdır.

(4) Menoraji, metroraji, menometroraji veya vajinal hemoraji gibi anormal/aşırı menstrüel kanama raporlarını dahil etmek için kullanılan klinik MedDRA olmayan terim.

(5) Advers reaksiyonlar, erektil disfonksiyon tedavisinde tadalafil kullanımı ile ilgili pazarlama sonrası veya klinik çalışma verilerinden dahil edilmiştir; ve ek olarak sıklık tahminleri tadalafilin pivotal plasebo kontrollü çalışmasında advers reaksiyon gösteren 1 veya 2 hastaya dayanarak oluşturulmuştur.

(6) Baş ağrısı en sık bildirilen yan etkidir. Baş ağrısı tedavinin başlangıcında ortaya çıkabilir ve tedavi devam etse bile zamanla azalır.

Pediyatrik popülasyon

2,5 ila 17 yaş aralığında PAH'lı toplam 51 pediyatrik hasta klinik çalışmalarda (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) tadalafil ile tedavi edilmiştir. Yenidoğandan <18 yaşına kadar PAH'lı toplam 391 pediyatrik hasta, gözlemsel bir pazarlama sonrası çalışmada (H6D-JE-TD01) tadalafil ile tedavi edilmiştir. Tadalafil uygulamasının ardından, çocuklarda ve ergenlerde görülen advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti yetişkinlerde görülenlere benzer olmuştur. Çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü, cinsiyet, yaş aralığı ve dozlardaki farklılıklar nedeniyle, bu çalışmalardan elde edilen güvenilirlik bulguları aşağıda ayrı ayrı ayrıntılı olarak verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda plasebo kontrollü klinik çalışma (H6D-MC-LVHV)

6,2 ila 17,9 yaş aralığındaki (ortanca yaş 14,2 yıl) 35 PAH hastasının yer aldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, toplam 17 hasta günde bir kez tadalafil 20 mg (orta kilolu kohort, ≥ 25 kg ila < 40 kg) veya 40 mg (ağır kilolu kohort, ≥ 40 kg) ile ve 18 hasta plasebo ile 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Tadalafil ile tedavi edilen ≥ 2 hastada görülen en yaygın advers olaylar baş ağrısı (%29,4), üst solunum yolu enfeksiyonu ve influenza (%17,6) ve artralji ve epistaksis (%11,8) olmuştur. Hiçbir ölüm veya ciddi advers olay bildirilmemiştir. Kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada tedavi edilen 35 pediyatrik hastadan 32'si 24 aylık uzun süreli açık etiketli uzatma çalışmasına dahil edilmiş ve 26 hasta takibi tamamlamıştır. Yeni güvenilirlik sinyali gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalarda kontrollü olmayan farmakokinetik çalışma (H6D-MC-LVIG)

Pediyatrik çoklu artan doz çalışmasında, medyan yaşı 10,9 yıl [aralığı 2,5 - 17 yıl] olan 19 hasta, 10 haftalık açık etiketli tedavi süresi boyunca (1. Periyot) ve uzatma çalışmasında 24 aya kadar (2. Periyot) günde bir kez tadalafil almıştır. 8 hastada (%42,1) ciddi advers olaylar bildirilmiştir. Bunlar pulmoner hipertansiyon (%21), viral enfeksiyon (%10,5) ve kalp yetmezliği, gastrit, ateş, tip 1 diabetes mellitus, ateşli konvülsiyon, senkop öncesi, nöbet ve over kistidir (%5,3 her biri). Hiçbir hasta advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. 18 hastada (%94,7) tedaviye bağlı ortaya çıkan advers olaylar bildirilmiş ve en sık görülen tedaviye bağlı ortaya çıkan advers olaylar (≥ 5 hastada görülen) baş ağrısı, ateş, viral üst solunum yolu enfeksiyonu ve kusmadır. İki ölüm bildirilmiştir.

Pediyatrik hastalarda pazarlama sonrası çalışma (H6D-JE-TD01)

Güvenlilik verileri, 391 pediatrik PAH hastasının dahil olduğu (maksimum gözlem süresi 2 yıl) Japonya'da yürütülen bir gözlemsel pazarlama sonrası çalışmadan toplanmıştır. Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı $5,7 \pm 5,3$ yıl olup, bu yaş aralığında 79 hasta < 1 yaş, 41 hasta 1 ila < 2 yaş, 122 hasta 2 ila 6 yaş, 110 hasta 7 ila 14 yaş ve 39 hasta 15 ila 17 yaş aralığındadır. Advers olaylar 123 hastada (%31,5) bildirilmiştir. Advers olayların insidansları (≥ 5 hasta) pulmoner hipertansiyon (%3,6); baş ağrısı (%2,8); kalp yetmezliği ve trombosit sayısında azalma (%2); burun kanaması ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%1,8); bronşit, ishal ve anormal karaciğer fonksiyonu (%1,5); ve gastroenterit, protein kaybettiren gastroenteropati ve artmış aspartat aminotransferaz (%1,3 her biri). Ciddi advers olayların insidansı %12'dir (≥ 3 hasta), pulmoner hipertansiyon (%3,6), kalp yetmezliği (%1,5) ve pnömoni (%0,8) dahildir. On altı ölüm (%4,1) bildirilmiştir; hiçbiri tadalafil ile ilişkili değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 gönüllülere 500 mg'a kadar tekli dozlar; erektil işlev bozukluğu olan erkek hastalara 100 mg'a kadar çoklu dozlar verilmiştir. Advers reaksiyonlar, düşük dozlarda görülenlere benzerdir.

Doz aşımı vakalarında, gereken şekilde standart destekleyici önlemler uygulanmalıdır. Hemodiyaliz tadalafil eliminasyonuna önemsenmeyecek kadar az katkı yapar.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler, erektil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar

ATC kodu: G04BE08

Etki mekanizması:

Tadalafil, siklik guanozin monofosfat (cGMP) bozunmasından sorumlu enzim olan fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)'in potent ve selektif (seçici) inhibitörüdür.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), vasküler endotelyum tarafından nitrik oksit salınımının bozulması ve bunu izleyen pulmoner vasküler düz kastaki cGMP konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilendirilmektedir. PDE5, pulmoner damar yatağındaki baskın fosfodiesterazdır. Tadalafil ile PDE5'in inhibisyonu, cGMP konsantrasyonlarını artırır ki bu da, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini ve pulmoner vasküler yatağın vazodilatasyonunu sağlar.

Farmakodinamik etkiler

In vitro çalışmalar, tadalafilin seçici bir PDE5 inhibitörü olduğunu göstermiştir.

PDE5, vasküler düz kasta, viseral düz kasta, korpus kavernosumda, iskelet kasında, trombositlerde, böbrekte, akciğerde ve serebellumda bulunur.

In vitro çalışmalar, tadalafilin etkisinin, diğer fosfodiesterazlara kıyasla, PDE5'te çok daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar tadalafilin kalpte, beyinde, kan damarlarında, karaciğerde ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2 ve PDE4 enzimlerinde görülene göre, PDE5'te >10.000 kat daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Tadalafil kalpte ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'e göre, PDE5 için >10.000 kat daha etkilidir. PDE3, kardiyak kontraktilitede rol oynayan bir enzim olduğundan, PDE3'e kıyasla PDE5 için bu seçicilik önemlidir. Bunun yanı sıra, tadalafil, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan PDE6'ya göre, PDE5'te 700 kat daha etkilidir. Tadalafil ayrıca PDE7 ve PDE10'a göre, PDE5'te >10.000 kat daha etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Yetişkin pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalar

PAH hastalığı olan 405 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. İzin verilen arka plandaki tedaviler, bosentan (günde iki kez 125 mg'a kadar stabil idame dozu) ve kronik antikoagülasyon, digoksin, diüretikler ve oksijeni içermektedir. Hastaların yarısından fazlası (%53,3) eş zamanlı bosentan tedavisi almaktaydı.

Hastalar beş tedavi grubundan birine (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg veya plasebo) randomize edilmiştir. Hastalar en az 12 yaşında ve idiyopatik, kollajen hastalığıyla ilişkili, anoreksijen kullanımıyla ilişkili, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonuyla ilişkili, atriyal-septal defektle ilişkili veya en az 1 yıllık konjenital sistemik-pulmoner şant cerrahi onarımıyla ilişkili (örneğin, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus) PAH tanısı almıştır. Hastaların ortalama yaşı 54 (14-90 aralığı) ve çoğunluğu Kafkasyalı (%80,5) ve kadındır (%78,3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) etyolojileri ağırlıklı olarak idiyopatik PAH (%61) ve kollajen vasküler hastalıkla ilişkilidir (%23,5). Hastaların çoğunluğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıf III (%65,2) veya II (%32,1)'dir. Ortalama başlangıç 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) 343,6 metredir.

Primer değerlendirme kriteri başlangıca göre 16. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesindeki değişimdir. Yalnızca tadalafil 40 mg, protokolde tanımlanan anlamlı farklılık olan plaseboya göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde 26 metrelik artışı başarmıştır (p=0,0004; %95 GA: 9,5, 44; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 33 metre, %95 GA: 15,2, 50,3). Yürüme mesafesindeki düzelme tedavinin 8. haftasında belirginleşmiştir. Hastalardan en düşük etkin madde konsantrasyonunu yansıtmak amacıyla ilaçlarını almayı geciktirmeleri istenilen 12. haftada 6DYM'de anlamlı iyileşme (p<0,01) gösterilmiştir. Sonuçlar genellikle yaşa, cinsiyete, PAH etiyolojisine ve başlangıç DSÖ fonksiyonel sınıfına ve 6DYM'ye göre alt gruplarda tutarlı olmuştur. Plaseboya göre ayarlanmış 6DYM'deki medyan artış, eş zamanlı bosentana ek olarak 40 mg tadalafil alan hastalarda (n = 39) 17 metre (p=0,09; %95 GA: -7,1, 43; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 23 metre, %95 GA: -2,4, 47,8) ve sadece 40 mg tadalafil alan hastalarda (n = 37) 39 metredir (p<0,01, %95 GA: 13, 66; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 44 metre, %95 GA: 19,7, 69).

16. haftada DSÖ fonksiyonel sınıflandırmada iyileşme gösteren hasta oranları tadalafil 40 mg ve plasebo gruplarında benzerdir (%23 ve %21). 16 haftaya kadar tadalafil 40 mg ile tedavi edilen hastalarda (%5, 79 hastadan 4'ünde) klinik kötüleşme insidansı plasebo grubundan (%16, 82 hastadan 13'ünde) daha azdır. Borg dispne skorundaki değişiklikler hem plasebo hem de tadalafil 40 mg ile küçüktür ve anlamlı bulunmamıştır.

Bununla birlikte, plaseboya kıyasla tadalafil 40 mg ile SF-36'nın (sağlık anketi) fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık ve sosyal işlevsellik alanlarında iyileşmeler gözlenmiştir. SF-36'nın duygusal rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alanlarında hiçbir iyileşme gözlenmemiştir. Tadalafil 40 mg ile hareketlilik, öz bakım, olağan aktiviteler, ağrı/rahatsızlık, anksiyete/depresyon bileşenlerini içeren EuroQol (EQ-5D) ABD ve İngiltere endeks puanlarında ve görsel analog skalada (VAS) plaseboya kıyasla iyileşmeler gözlenmiştir.

93 hastada kardiyopulmoner hemodinamikler yapılmıştır. Tadalafil 40 mg, başlangıç seviyesine kıyasla kardiyak çıktıyı (0,6 L/dak) artırmış ve pulmoner arter basınçlarını (-4,3 mmHg) ve pulmoner vasküler direnci (-209 dyn.s/cm⁵) azaltmıştır (p<0,05). Ancak, post-hoc analizler, tadalafil 40 mg tedavi grubunda kardiyopulmoner hemodinamik parametrelerdeki başlangıç

seviyesine göre değişikliklerin plaseboya kıyasla anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir.

Uzun dönemli tedavi

Plasebo kontrollü çalışmadaki 357 hasta uzun dönem olarak çalışmaya devam etmiştir. Bu hastaların 311'i tadalafil tedavisine en az 6 ay ve 293'ü 1 yıl devam etmiştir (ortanca maruziyet 365 gün; 2 gün ila 415 gün aralığında). Verisi mevcut olan hastalar için 1 yıllık sağ kalım oranı %96,4 olarak bulunmuştur. Ayrıca tadalafil ile 1 yıl takip sonunda 6 dakikalık yürüme mesafesi ve DSÖ fonksiyonel sınıflandırması stabil bulunmuştur.

Sağlıklı gönüllülere uygulanan 20 mg tadalafil, plaseboya kıyasla sırt üstü yatar pozisyonda sistolik ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla ortalama maksimum 1,6/0,8 mm Hg azalma), ayakta sistolik ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla ortalama maksimum 0,2/4,6 mm Hg azalma) anlamlı bir fark yaratmamıştır ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tadalafilin görme üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, Farnsworth-Munsell 100-hue testi kullanılarak renk ayırımında (mavi/yeşil) bozulma saptanmamıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6'ya karşı düşük afinitesiyle tutarlıdır. Tüm klinik çalışmalarda, renk görüşünde değişiklik bildirimleri nadirdir (<%0,1).

Erkeklerde tadalafil 10 mg'ın (bir 6 aylık çalışma) ve 20 mg'ın (bir 6 aylık ve bir 9 aylık çalışma) günlük uygulanmasının spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için üç çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalardan ikisinde, tadalafil tedavisiyle ilişkili olarak sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik açıdan olası olmayan azalmalar gözlemlenmiştir. Bu etkiler, motilite, morfoloji ve FSH gibi diğer parametrelerdeki değişikliklerle ilişkili değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon

6 ila 18 yaş aralığındaki PAH'lı toplam 35 pediyatrik hasta, tadalafilin etkililiğini, güvenliliğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için 2 dönemli bir ekleme tedavi (hastanın mevcut endotelin reseptör antagonistine ek olarak) çalışmasında (H6D-MC-LVHV) tedavi edilmiştir. 6 aylık çift kör periyotta (periyot 1), 17 hasta tadalafil ve 18 hasta plasebo almıştır.

Tadalafil dozu, tarama vizitindeki hastanın kilosuna göre uygulanmıştır. Hastaların çoğunluğu (25 hasta [%71,4]) ≥ 40 kg ağırlığındadır ve 40 mg almıştır, geri kalan hastalar (10 [%28,6]) ≥ 25 kg ile < 40 kg ağırlığındadır ve 20 mg almıştır. Bu çalışmaya 16 erkek ve 19 kadın hasta dahil edilmiştir; genel popülasyon için medyan yaş 14,2 yıldır (6,2 ile 17,9 yıl arasında değişmektedir). 6 yaşından küçük hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etyolojileri ağırlıklı olarak IPAHA (%74,3) ve konjenital sistemik-pulmoner şant onarımından sonra devam eden veya tekrarlayan pulmoner hipertansiyonla ilişkili PAH'tır (%25,7). Hastaların çoğunluğu DSÖ fonksiyonel Sınıf II'dedir (%80).

Periyot 1'in birincil amacı, 6DY testini gerçekleştirebilecek gelişimsel yeteneğe sahip 6 yaş ve üzeri ile 18 yaşından küçük hastalarda tadalafilin plaseboya kıyasla 6DYM'yi başlangıçtan 24. haftaya kadar iyileştirmedeki etkililiğini değerlendirmektir. Birincil analiz (MMRM) için, 6DYM'de başlangıçtan 24. haftaya kadar LS ortalama (Standart hata; SH) değişimi tadalafil için 60 (SH: 20,4) metre ve plasebo için 37 (SH: 20,8) metre ölçülmüştür.

Ayrıca, 2 yaş ve üzeri ile 18 yaş altı aralığındaki PAH'lı pediatrik hastalarda, popülasyon farmakokinetik modeli ve yerleşik bir yetişkin ER modeli (H6D-MC-LVGY) kullanılarak hesaplanan 20 mg veya 40 mg günlük dozları takiben pediatrik maruziyete dayalı 6DYM'i tahmin etmek için bir maruziyet-tepki (ER) modeli kullanılmıştır. Model, Çalışma H6D-MC-LVHV'den 6 ile 18 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda model tarafından tahmin edilen ve gerçekte gözlenen 6DYM arasında yanıt benzerliği göstermiştir.

Birinci periyotta her iki tedavi grubunda da klinik kötüleşmeye dair doğrulanmış bir vaka görülmemiştir. Başlangıçtan 24. haftaya kadar DSÖ fonksiyonel sınıfında iyileşme gösteren hastaların oranı, tadalafil grubunda %40 iken, plasebo grubunda %20 bulunmuştur. Ek olarak, tadalafil ile plasebo grubunda potansiyel etkililiğin pozitif eğilimi, NT-Pro-BNP (tedavi farkı: -127,4, %95 GA, -247,05 ila -7,8), ekokardiyografik parametreler (TAPSE: tedavi farkı 0,43, %95 GA, 0,14 ila 0,71; sol ventrikül EI-sistolik: tedavi farkı -0,4, %95 GA, -0,87 ila 0,07; sol ventrikül EI-diyastolik: tedavi farkı -0,17, %95 GA, -0,43 ila 0,09; plasebo grubunda perikardiyal efüzyon bildiren 2 hasta; tadalafil grubunda hiç hasta bildirmemiştir) ve CGI-I (tadalafilde %64,3, plaseboda %46,7 iyileşme) gibi ölçümlerde de gözlenmiştir.

Uzun dönemli uzatma verileri

Plasebo kontrollü çalışmadan (H6D-MC-LVHV) toplam 32 hasta, tüm hastaların uygun kilo kohortuna bağlı dozda tadalafil aldığı açık etiketli 2 yıllık uzatma periyoduna (2. periyot) girmiştir. 2. periyodun birincil amacı, tadalafilin uzun dönemli güvenilirliğini değerlendirmek olarak belirlenmiştir.

Toplamda 26 hasta takibi tamamlamıştır ve bu süre zarfında yeni bir güvenlilik sinyali gözlenmemiştir. 5 hastada klinik kötüleşme yaşanmıştır; 1'inde yeni başlangıçlı senkop, 2'sinde endotelin reseptör antagonisti dozunda artış, 1'ine yeni PAH-spesifik eş zamanlı tedavi eklenmiştir ve 1'i PAH ilerlemesi nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. DSÖ fonksiyonel sınıfı, 2. periyodun sonunda hastaların çoğunda korunmuş veya iyileşmiştir.

6 yaş altındaki çocuklarda farmakodinamik etkiler

6 yaşından küçük çocuklarda farmakodinamik önlemlerin sınırlı kullanılabilirliği ve uygun ve onaylı bir klinik son noktanın olmaması nedeniyle, bu popülasyonda etkililik, yetişkinlerin etkili doz aralığına maruziyet eşleştirmesine dayanarak ekstrapole edilmiştir.

Tadalafilin dozu ve etkililiği 2 yaşından küçük çocuklar için belirlenmemiştir.

Duchenne Musküler Distrofi

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD) olan pediatrik hastalarda tek bir çalışma yürütülmüştür ve bu çalışmada etkililik kanıtı görülmemiştir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel, üç kollu tadalafil çalışması, eş zamanlı kortikosteroid tedavisi alan 7-14 yaş aralığındaki 331 DMD'li erkek çocukta yürütülmüştür. Çalışma, hastaların günlük tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg veya plaseboya randomize edildiği 48 haftalık çift kör bir dönemi kapsamıştır. Tadalafil, birincil 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) son noktasıyla ölçüldüğü gibi ambulasyondaki düşüşü yavaşlatmada etkililik göstermemiştir: 48. haftada 6DYM'deki en küçük kareler (LS) ortalama değişim plasebo grubunda -51 metre (m) iken, tadalafil 0,3 mg/kg grubunda -64,7 m (p=0,307) ve tadalafil 0,6 mg/kg grubunda -59,1 m (p=0,538) olarak ölçülmüştür. Ayrıca, bu çalışmada gerçekleştirilen ikincil analizlerin hiçbirinde etkililiğe dair bir kanıt bulunmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen genel güvenilirlik sonuçları genellikle tadalafilin bilinen güvenilirlik profiliyle ve kortikosteroid alan pediatrik DMD popülasyonunda beklenen advers etkilerle (AE'ler) tutarlı bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

Emilim:

Tadalafil, oral uygulamadan sonra kolayca emilir ve ortalama maksimum gözlemlenen plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşma medyan süresi dozlamadan sonra 4 saattir. Tadalafilin oral doz uygulamasından sonraki mutlak biyoyararlanımı tayin edilmemiştir.

Tadalaf film kaplı tabletlerin emilim hızı ve miktarı gıdalardan etkilenmemektedir; bu nedenle PUBİLTOR aç ya da tok karnına alınabilir. Dozlama zamanı (tek doz 10 mg uygulamasını takiben sabah veya akşam) emilimin hızı ve oranı üzerine klinik belirgin etki göstermemiştir.

Çocuklarda tadalafil, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda, herhangi bir güvenilirlik endişesi olmaksızın yiyeceklerden bağımsız olarak dozlanmıştır.

Dağılım:

Oral uygulamadan sonraki ortalama görünen dağılım hacmi kararlı durumda yaklaşık 77 L'dir ki bu da, tadalafilin dokulara dağıldığını göstermektedir. Terapötik konsantrasyonlarda, plazmadaki tadalafilin %94'ü proteinlere bağlıdır. Proteinlere bağlanma bozulmuş renal fonksiyondan etkilenmez. Uygulanan dozun %0,0005'ten daha azı sağlıklı gönüllülerin semeninde gözükmemektedir.

Metabolizma:

Tadalafil, baskın olarak P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Dolaşan ana metabolit, metilkatekol glukuroniddir. Bu metabolit PDE5 üzerinde tadalafilden en az 13.000 kat daha az etkilidir. Dolayısıyla, gözlemlenen metabolit konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmemektedir.

Atılım

Sağlıklı gönüllülerde tadalafilin kararlı durumda ortalama oral klirensi saatte 3,4 L ve ortalama terminal yarılanma ömrü 16 saattir. Tadalafil, baskın olarak inaktif metabolitler şeklinde temelde dışkı (dozun yaklaşık %61'i) ve daha az miktarda idrar (dozun yaklaşık %36'sı) yoluyla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

2,5 ila 20 mg doz aralığında, sağlıklı bireylerde tadalafil maruziyeti (EAA), dozla orantılı olarak artar. 20 mg ila 40 mg arasında, maruziyette orantılı olmayan bir artış gözlenir. Tadalafil 20 mg ve 40 mg'ın günde bir kez uygulanması sırasında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 5 gün içinde ulaşılır ve maruziyet, tek dozdan sonrakinin yaklaşık 1,5 katıdır.

Popülasyon farmakokinetiği

Eş zamanlı bosentan almayan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, 40 mg'ı takiben kararlı durumdaki ortalama tadalafil maruziyeti, sağlıklı gönüllülere kıyasla %26 daha yüksektir. C_{maks} 'ta sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuçlar, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşük tadalafil klirensi olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar: 10 mg'lık bir dozdan sonra sağlıklı erkek yaşlı gönüllülerde (65 yaş veya üstü), yaşları 19 ila 45 arasında değişen sağlıklı gönüllülerde gözlemlenene kıyasla tadalafilin daha düşük oral klirensi gözlenmiş ve C_{maks} 'ı etkilemeden %25 daha yüksek bir maruziyet (EAA) meydana gelmiştir. Yaşa bağlı olarak oluşan bu etki klinik olarak anlamlı değildir ve bir doz ayarlaması gerektirmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar: Tek doz tadalafilin (5 ila 20 mg arası) kullanıldığı klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif (kreatinin klirensi dakikada 51 ila 80 mL arasında) veya orta şiddette (kreatinin klirensi dakikada 31 ila 50 mL arasında) böbrek yetmezliği olan gönüllülerde ve son dönem böbrek yetmezliği olan diyalizdeki gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA) yaklaşık iki katına çıkmıştır. Hemodiyalizdeki gönüllülerde, C_{maks} değeri sağlıklı gönüllülere oranla %41 daha yüksek çıkmıştır. Hemodiyaliz tadalafil eliminasyonuna önemsenmeyecek kadar az katkı yapmıştır.

Tadalafil maruziyetinin (EAA) artması, klinik deneyimin sınırlı olması ve diyalizle klirensi etkileme yeteneğinin olmaması nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tadalafil önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B Sınıfı) olan gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA), 10 mg'lık doz uygulandığında sağlıklı gönüllülerde görülen maruziyete benzerdir. Tadalafil reçete edilirse, reçeteyi yazan hekim tarafından dikkatli bir bireysel yarar/risk

değerlendirmesi yapılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 10 mg'dan yüksek dozlara ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

Şiddetli karaciğer sirozu (Child-Pugh C Sınıfı) olan hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle tadalafilin bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Diabetes mellituslu hastalar: Diabetes mellituslu hastalarda, 10 mg tadalafil dozundan sonra maruziyet (EAA) sağlıklı gönüllülerin EAA değerlerinden yaklaşık %19 daha düşük olmuştur. Bu farklılık doz ayarlanmasını gerektirmemektedir.

İrk: Farmakokinetik çalışmalar farklı etnik gruplardan bireyleri ve hastaları kapsamıştır ve tadalafile tipik maruziyette herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet: Sağlıklı kadın ve erkek gönüllülerde, tekli ve çoklu tadalafil doz uygulamasından sonra, maruziyette klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: 2 ila <18 yaş arası PAH'lı 36 pediyatrik hastadan elde edilen verilere göre, vücut ağırlığının tadalafil klirensi üzerinde bir etkisi olmamıştır; tüm pediyatrik ağırlık gruplarındaki EAA değerleri, aynı dozda yetişkin hastalardaki değerlere benzerdir. Vücut ağırlığının çocuklarda pik maruziyetin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir; bu ağırlık etkisi nedeniyle, ≥ 2 yaş ve <40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalar için doz günde 20 mg'dır ve C_{maks} değerinin, günde 40 mg alan ≥ 40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalara benzer olması beklenmektedir. Tablet formülasyonu için t_{maks} yaklaşık 4 saat olarak tahmin edilmiş ve vücut ağırlığından bağımsız olmuştur. Tadalafil yarı ömrü değerlerinin 10 ila 80 kg vücut ağırlığı aralığında 13,6 ila 24,2 saat arasında değiştiği tahmin edilmiş ve klinik olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

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 1.000 mg/kg'a kadar olan tadalafil dozlarında ilaç uygulanmış olan sıçan ya da farelerde, teratojenisite, embriyotoksisite veya fötotoksisiteye 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 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

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmeloz sodyum
Hidroksipropilselüloz
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat

Opadry II turuncu 32K230019

HPMC 2910/ Hipromelloz 15mPas
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Demir oksit sarı (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin
Demir oksit kırmızı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC Folyo - PVDC Folyo/Alüminyum blister malzemesi kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içerisinde 60 adet film tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ