KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADARTER 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Tadalafil 20 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz SD (sığır sütü) 260,70 mg
Laktoz monohidrat (sığır sütü) 6,40 mg
Sodyum lauril sülfat 1 mg
Kroskarmelloz sodyum 6 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Sarı renkte ve badem şeklinde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Pediyatrik popülasyon:
TADARTER, WHO fonksiyonel sınıfı II ve III olarak sınıflandırılan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) 2 yaş ve üzeri pediatrik hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:
Önerilen TADARTER dozu, günde bir kere alınmak üzere 40 mg'dır (iki adet 20 mg'lık tablet). Günlük dozu (40 mg) gün içinde bölmek önerilmemektedir.

TADARTER için önerilen doz aşılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon (2 yaştan 17 yaşa kadar)

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

Pediyatrik hastanın yaşı ve/veya kilosu	Önerilen günlük doz ve dozaj rejimi
Yaş ≥ 2 yıl	
Vücut ağırlığı ≥ 40 kg	40 mg (iki adet 20 mg tablet) günde bir kez
Vücut ağırlığı < 40 kg	20 mg (bir adet 20 mg tablet) günde bir kez

<2 yaş hastalar için klinik çalışmalardan farmakokinetik veya etkililik verisi mevcut değildir. 6 ay ile <2 yaş arasındaki çocuklarda tadalafilin en uygun dozu henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle, TADARTER bu yaş alt grubunda önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

TADARTER, bir bardak su ile, aç ya da tok karnına alınabilir.

TADARTER'in uygulanmasında gecikme varsa, ancak yine de aynı gün içindeyse, doz sonraki doz programlarında herhangi bir değişiklik yapılmadan alınmalıdır. Hastalar bir doz atlanırsa ekstra doz almamalıdır. Hastalar kusma meydana gelirse ekstra doz almamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Yetişkinler ve pediatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, en az 40 kg ağırlığında)
Hafif ile orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu olarak 20 mg önerilmektedir. Kişideki etkinlik ve tolerabiliteye göre dozaj günde 40 mg'a kadar artırılabilir.
Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda TADARTER kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, 40 kg'dan az ağırlığında)
<40 kg ve hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu olarak günde bir kez 10 mg önerilmektedir. Kişideki etkililik ve tolerabiliteye göre dozaj günde 20 mg'a kadar artırılabilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda TADARTER kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Yetişkinler ve pediatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, en az 40 kg ağırlığında)
Hafif ile orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda sınırlı klinik deneyimden dolayı başlangıç dozu olarak 20 mg düşünülebilir.

Pediatrik popülasyon (2 ila 17 yaş, 40 kg'dan az ağırlığında)
<40 kg ve hafif ile orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir kez 10 mg'lık bir 2/19 başlangıç dozu düşünülebilir.

Her yaştan hasta için, tadalafil reçete edilirse, reçete eden doktor tarafından dikkatli bir bireysel fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh sınıf C) kullanımına ait klinik veriler bulunmadığından, bu hastalarda TADARTER kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Dozajı ve etkililiği <2 yaş çocuklarda belirlenmemiştir. Mevcut veriler 4.8 ve 5.1 bölümlerinde açıklanmıştır.

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. Bu durumun, nitratlar ve tadalafilin nitrik oksit/cGMP yolu 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 riociguat 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 ön iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4) kontrendikedir.

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 kapak hastalığı olan hastalar
- Perikardiyal konstrüksiyonu olan hastalar
- Restriktif veya konjestif kardiyomiyopatisi olan hastalar
- Önemli sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar
- Hayatı tehdit eden aritmileri olan hastalar
- Semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalar
- Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar.

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

Pulmoner vazodilatörler, pulmoner veno-oklüzif hastalığı (PVOD) olan hastaların kardiyovasküler durumunu önemli ölçüde kötüleştirebilir. Veno-oklüzif hastalığı olan hastalara tadalafil uygulanmasına dair klinik veri bulunmadığından, bu hastalara tadalafil uygulanması önerilmemektedir. Tadalafil uygulandığında pulmoner ödem belirtileri ortaya çıkarsa, ilişkili PVOD olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tadalafil, kan basıncında geçici düşüşlere neden olabilen sistemik vazodilatör özelliklere sahiptir. Hekimler, şiddetli sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı, sıvı eksikliği, otonomik hipotansiyon veya istirahat hipotansiyonu gibi belirli altta yatan rahatsızlıkları olan hastalarının bu vazodilatör etkilerden olumsuz etkilenip etkilenmeyeceğini dikkatlice değerlendirmelidir.

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
Merkezi Seröz Koryoretinopati (MSKR) ve NAION vakaları dahil olmak üzere görme kusurları, tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla bağlantılı olarak bildirilmiştir. MSKR vakalarının çoğu, tadalafilin kesilmesinden sonra kendiliğinden düzelmiştir. NAION ile ilgili olarak, gözlemsel verilerin analizleri, erektil disfonksiyonu olan erkeklerde tadalafil veya diğer PDE5 inhibitörlerine maruz kalmanın ardından akut NAION riskinin arttığını göstermektedir. Bu durum tadalafile maruz kalan tüm hastalar için geçerli olabileceğinden, hastaya ani görme kusuru, görme keskinliğinde bozulma ve/veya görme bozulması durumunda TADARTER 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 de mevcut olsa da (yaş, diyabet, hipertansiyon, daha önce 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 yoluyla klerensi etkileme yeteneğinin olmaması nedeniyle, tadalafil şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir.

Şiddetli karaciğer sirozu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır ve bu nedenle tadalafil dozajı önerilmemektedir.

Priapizm ve penisin anatomik deformasyonu
PDE5 inhibitörleri ile tedavi edilen erkeklerde priapizm bildirilmiştir. 4 saat veya daha uzun süren ereksiyon yaşayan hastalara derhal tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Priapizm derhal tedavi edilmezse, penis dokusunda hasar ve kalıcı iktidarsızlık meydana gelebilir.

Tadalafil, penisin anatomik deformasyonu (angülasyon, kavernozal fibroz veya Peyronie hastalığı gibi) olan hastalarda veya priapizme yatkınlık yaratabilecek rahatsızlıkları (orak hücreli anemi, 4/19 multipl miyelom veya lösemi gibi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörleriyle birlikte kullanım
Rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerini kronik olarak kullanan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).
Ketokonazol veya ritonavir gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerini eş zamanlı kullanan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Sertleşme bozukluğu tedavileri
Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin veya sertleşme bozukluğu için kullanılan diğer tedavilerin kombinasyonlarının güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Hastalara, TADARTER'u bu ilaçlarla birlikte almamaları gerektiği bildirilmelidir.

Prostasiklin ve analogları
Tadalafilin prostasiklin veya analogları ile 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).

Bu ilaç her doz başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

TADARTER laktoz SD ve laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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) eğri altındaki alanı (EAA) 2 kat ve Cmaks değerlerini %15 artırdı. Ketokonazol 400 mg/gün ile bu oranlar 4 kat ve %22 arttı.

Proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)
Sitokrom P4503A4, 2C9, 2C19 ve 2D6 inhibitörü Ritonavir (günde 2 kez 200 mg), tadalafil EAA değerlerini 2 kat artırırırken, Cmaks değerlerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadı. Ritonavir (günde 2 kez 500 mg veya 600 mg) tadalafil EAA'yı %32 artırırken Cmaks değerlerini %30 azalttı.

Sitokrom P450 İndükleyicileri
Endotelin-1-reseptör antagonistleri (örn. bosentan)
Bosentan (günde 2 kez 125 mg), CYP2C9 ve CYP3A4 substratı ve CYP3A4, CYP2C9 ve muhtemelen CYP2C19'un orta düzeyde indükleyicisi, tadalafil EAA değerlerini %42 ve Cmaks değerlerini %27 azalttı. Tadalafilin etkinliği bosentan tedavisi altındaki hastalarda tam olarak gösterilmemiştir. Tadalafil, bosentan veya metabolitlerinin maruziyetini (EAA ve Cmaks) etkilememiştir.

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

Antimikrobiyal ajanlar (örn. rifampisin)
Sitokrom P4503A4 indükleyicisi Rifampisin (600 mg/gün), tadalafilin tek başına 10 mg alımına göre tadalafil eğri altındaki alanı (EAA) %88 ve Cmaks değerlerini %46 azalttı.

Tadalafilin diğer ilaçlar üzerine etkileri

Nitratlar
Klinik farmakoloji çalışmalarında tadalafil (5,10, 20 mg), nitratların hipotansif etkisini arttırmıştır. 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) birlikte 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.

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. Başlıca antihipertansif ilaç sınıfları, monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak incelenmiştir. Hipertansiyonu iyi kontrol altına alınmamış ve birden fazla antihipertansif ilaç kullanan hastalarda, kan basıncı iyi kontrol altında olan ve bu düşüşün minimal ve sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu hastalara kıyasla kan basıncında daha fazla düşüş gözlenmiştir. Eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan hastalarda, tadalafil 20 mg kan basıncında bir düşüşe neden olabilir; bu düşüş (yukarıya bakınız) genellikle önemsizdir ve klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir.

Riociguat
Klinik öncesi çalışmalar, PDE5 inhibitörleri riociguat ile birlikte kullanıldığında ek bir sistemik kan basıncı düşürücü etki gösterdi. Klinik çalışmalarda, riociguat'ın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırdığı gösterildi. İncelenen popülasyonda kombinasyonun olumlu klinik etkisine dair bir kanıt yoktu. Tadalafil dahil olmak üzere PDE5 inhibitörleri ile riociguat'ın eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Alkol
Tadalafil (10 mg veya 20 mg) ile alkolün birlikte alımında alkol konsantrasyonları etkilenmedi. Ayrıca, tadalafil konsantrasyonunda da herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Tadalafil (20 mg) alkolün (80 kg ağırlığındaki bir erkekte 0,7 g/kg veya yaklaşık 180 mL %40 alkol) kan basıncında oluşturduğu azalmayı güçlendirmedi ancak bazı vakalarda postural sersemlik ve ortostatik hipotansiyon gözlendi. Alkolün kognitif fonksiyonlardaki etkisi tadalafil (10 mg) kullanımı ile artış göstermedi.

CYP1A2 substratları (örn. teofilin)
10 mg tadalafil, teofilin (non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü) ile birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşim gözlenmedi. Tek gözlenen farmakodinamik etki kalp atım hızında gözlenen ufak artış idi (3,5 atım /dak).

CYP2C9 substratları (örn. R-varfarin)
Tadalafilin (10 mg ve 20 mg) S-varfarin veya R-varfarin EAA değerleri üzerine belirgin 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 zamanındaki artışı hızlandırmamaktadır.

P-glikoprotein substratları (örn. digoksin)
Tadalafil ile (günde bir kere 40 mg) birlikte uygulama, digoksin farmakokinetiğini anlamlı derecede değiştirmemiştir.

Oral kontraseptifler
Kararlı durumda tadalafil (40 mg günde bir kez), tek başına etinilöstradiol ve plasebo birlikte alınmasına göre etinilöstradiol EAA ve Cmaks değerlerini %26 ve %70 artırdı. Tadalafilin levonorgestrel üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamıştır. Bu bulgu, etinilestradiolün etkisinin tadalafil tarafından intestinal sülfatasyonun inhibisyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu bulgunun klinik önemi belirsizdir.

Terbutalin
Etinilöstradiol ile gözlenen EAA ve Cmaks değerlerinde gözlenen artışın benzeri terbutalin oral alımı ile de gözlenebilir. Tadalafil ile barsakta sulfasyonun engellenmesi ile ilişkisi olabilir, bu bulgunun klinik kanıtı açık değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tadalafil almanın kadınlarda doğurganlığı azaltacağına dair hiçbir kanıt yoktur.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilir.
Hastalar tadalafil tedavisi sırasında gebe kalırlarsa veya gebe kalmaya niyetleri varsa doktorlarını bilgilendirmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar.
Kararlı durumda tadalafil (40 mg günde bir kez), tek başına etinilöstradiol ve plasebo birlikte alınmasına göre etinilöstradiol EAA ve Cmaks değerlerini %26 ve %70 artırdı. Tadalafil'in levonorgestrel üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tadalafil kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılançalışmalar, 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
Mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler ile, hayvanlarda yapılan çalışmalarda tadalafilin anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Emzirme döneminde tadalafil kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Köpeklerde doğurganlık bozukluğuna işaret edebilecek etkiler görülmüştür. Sonraki iki klinik çalışma, bu etkinin insanlarda olası olmadığını göstermektedir; ancak bazı erkeklerde sperm

konsantrasyonunda azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Tadalafil 40 mg tedavi kolunda hastaların ≥ %10'unda görülen en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, sırt ağrısı, dispepsi, kızarma, miyalji, nazofarenjit ve ekstremite ağrısıydı. Bildirilen advers reaksiyonlar geçici ve genellikle hafif veya orta şiddetteydi. 75 yaş üstü hastalarda advers reaksiyon verileri sınırlıdır.
PAH tedavisi için tadalafilin temel 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. Yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilme sıklığı düşük olmuştur (tadalafil %11, plasebo %16). Temel çalışmayı tamamlayan üç yüz elli yedi (357) hasta uzun süreli uzatma çalışmasına katılmıştır. Çalışılan dozlar günde bir kez 20 mg ve 40 mg'dır.

İstenmeyen etkilerin tablo halinde listesi Aşağıdaki tablo, tadalafil ile tedavi edilen PAH hastalarında plasebo kontrollü klinik çalışma sırasında bildirilen advers reaksiyonları listelemektedir. Tabloda ayrıca, erkek erektil disfonksiyonunun tedavisinde tadalafil ile yapılan klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası dönemde bildirilen bazı advers reaksiyonlar da yer almaktadır. Bu olaylara, PAH hastalarındaki sıklık mevcut verilerden tahmin edilemediği için "Bilinmiyor" sıklığı atanmıştır veya tadalafilin temel plasebo kontrollü çalışmasından elde edilen klinik çalışma verilerine dayanarak bir sıklık atanmıştır.
Sıklık tahmini: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).b

Sistem Organ Sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Nadir**	**Bilinmiyor[1]**
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık reaksiyonları[5]			Anjiyoödem
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı[6]	Senkop, Migren[5]	Nöbet[5], Geçici amnezi[5]		İnme[2] (hemorajik olaylar dahil),
Göz hastalıkları		Bulanık görüş			Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION), Retinal vasküler oklüzyon, Görme alanı defekti, Santral seröz koriyoretinopati
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Kulak çınlaması		Ani işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar		Çarpıntılar[2,5]	Ani kardiyak ölüm[2,5], Taşikardi[2,5]		Kararsız angina pektoris, Ventriküler aritmi, Miyokard enfarktüsü[2]
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Hipotansiyon	Hipertansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nazofarenjit (burun tıkanıklığı, sinüs tıkanıklığı ve rinit dahil)	Burun kanaması			
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Dispepsi (karın ağrısı/rahatsızlığı dahil[3])	Kusma, Gastroözofageal reflü			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	Ürtiker[5], Hiperhidroz (terleme)[5]		Stevens-Johnson Sendromu, Eksfolyatif dermatit
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji, Sırt ağrısı, Ekstremite ağrısı (uzuv rahatsızlığı dahil)				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Hematüri		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Artmış rahim kanaması[4]	Priapizm[5], Penil kanama, Hemospermi		Uzun süreli ereksiyonlar
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yüz ödemi, Göğüs ağrısı[2]			

(1) Olaylar ruhsatlandırma çalışmalarında bildirilmemiştir ve mevcut verilerden tahmin edilemeyebilir. Advers olaylar erektil disfonksiyon tedavisinde tadalafili kullanımı ile ilgili pazarlama sonrası veya klinik çalışma verilerinden dahil edilmiştir.
(2) Bu advers olayların bildirildiği hastaların büyük kısmında önceden var olan 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 ön plasebo kontrollü çalışmalarında advers reaksiyon gösteren 1 veya 2 hastaya dayanarak oluşturulmuştur.
(6) Baş ağrısı en sık bildirilen advers reaksiyondur. Baş ağrısı tedavinin başında oluşabilir ve tedaviye devam edilse bile zaman içinde azalır.

Pediatrik popülasyon
2,5 ila 17 yaş aralığında PAH'lı toplam 51 pediatrik hasta klinik çalışmalarda (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) tadalafil ile tedavi edildi. Yenidoğandan <18 yaşına kadar PAH'lı toplam 391 pediatrik

hasta, gözlemsel bir pazarlama sonrası çalışmada (H6D-JE TD01) tadalafil ile tedavi edildi. Tadalafil uygulamasının ardından, çocuklarda ve ergenlerde görülen advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti yetişkinlerde görülenlere benzerdi. Çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü, cinsiyet, yaş aralığı ve dozlardaki farklılıklar nedeniyle, bu çalışmalardan elde edilen güvenlilik bulguları aşağıda ayrı ayrı ayrıntılı olarak verilmiştir.

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

6,2 ila 17,9 yaş aralığındaki (ortalama yaş 14,2 yıl) PAH'lı 35 hastada yapılan 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 tedavi edildi ve 18 hasta 24 hafta boyunca plasebo ile tedavi edildi. Tadalafil ile tedavi edilen ≥ 2 hastada görülen en yaygın istenmeyen etkiler baş ağrısı (%29,4), üst solunum yolu enfeksiyonu ve grip (%17,6) ve artralji ve epistaksis (%11,8) idi. Hiçbir ölüm veya ciddi yan etki bildirilmedi. Kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada tedavi edilen 35 pediatrik hastadan 32'si 24 aylık uzun süreli açık etiketli uzatmaya girdi ve 26 hasta takibi tamamladı. Yeni güvenlilik sinyali gözlemlenmedi.

Pediatrik hastalarda kontrolsüz farmakokinetik çalışma (H6D-MC-LVIG)

Pediatrik çoklu artan doz çalışmasında, medyan yaşı 10,9 yıl [aralığı 2,5- 17 yıl] olan 19 hasta, 10 haftalık açık etiketli tedavi süresi boyunca (Dönem 1) ve uzatmada 24 aya kadar (Dönem 2) günde bir kez tadalafil aldı. 8 hastada (%42,1) ciddi istenmeyen etkiler bildirildi. Bunlar pulmoner hipertansiyon (%21,0), viral enfeksiyon (%10,5) ve kalp yetmezliği, gastrit, ateş, tip 1 diabetes mellitus, ateşli konvülsiyon, senkop öncesi, nöbet ve over kistiydi (%5,3 her biri). Hiçbir hastada istenmeyen etkiler nedeniyle tedavi kesilmedi. 18 hastada (%94,7) tedaviye bağlı istenmeyen etkiler bildirildi ve en sık görülenler (≥ 5 hastada görülen) baş ağrısı, ateş, viral üst solunum yolu enfeksiyonu ve kusmaydı. İki ölüm bildirildi.

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

Güvenlilik verileri, 391 pediatrik PAH hastasını içeren Japonya'daki gözlemsel bir pazarlama sonrası çalışma sırasında toplandı (maksimum gözlem süresi 2 yıl). Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 5,7 ± 5,3 yıldı ve bu yaş aralığında 79 hasta <1 yaşında, 41 hasta 1 ila <2 yaşında, 122 hasta 2 ila 6 yaşında, 110 hasta 7 ila 14 yaşında ve 39 hasta 15 ila 17 yaşında idi. İstenmeyen etkiler 123 hastada (%31,5) bildirildi. İstenmeyen etkilerin insidansları (≥ 5 hasta) pulmoner hipertansiyon (%3,6); baş ağrısı (%2,8); kalp yetmezliği ve trombosit sayısında azalma (%2,0); 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 etkilerin insidansı %12 idi (≥ 3 hasta) olup bunlar arasında pulmoner hipertansiyon (%3,6), kalp yetmezliği (%1,5) ve pnömoni (%0,8) yer almaktadır. On altı ölüm (%4,1) bildirildi; hiçbiri tadalafil ile ilişkili değildi.

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 deneklere 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 salıverilen nitrik oksitin bozulan salınımı 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

İn vitro çalışmalar, tadalafilin seçici PDE5 inhibitörü olduğunu ortaya çıkarmıştır.
PDE5, vasküler düz kasta, viseral düz kasta, korpus kavernosumda, iskelet kasında, trombositlerde, böbrekte, akciğerde, serebellumda ve pankreasta bulunur.

İn vitro çalışmalar, tadalafilin etkisinin, diğer fosfodiesterazlara kıyasla, PDE5'te çok daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar tadalafilin kalpte, beyinde, kan hücrelerinde, karaciğerde, lökositlerde, iskelet kasında ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2, PDE4 ve PDE7 enzimlerinde görülene göre, PDE5'te>10.000 kat daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Tadalafil kalpte ve kan hücrelerinde bulunan bir enzim olan PDE3'e göre, PDE5'te çok daha etkilidir. PDE3'e kıyasla PDE5 üzerindeki bu seçicilik önemlidir çünkü PDE3, kalp kasılmasında rol oynayan bir enzimdir. Bunun yanı sıra, tadalafil, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan PDE6'e göre, PDE5'te 700 kat daha etkilidir. Tadalafil, PDE7, PDE8, PDE9 ve PDE10'e göre, PDE5'te>10.000 kat daha etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Yetişkinlerde pulmoner arteriyel hipertansiyon
Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan 405 hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Uygulanan temel tedavi bosentan (günde iki kez 125 mg'a kadar stabil idame dozu) ve kronik antikoagülan, digoksin, diüretikler ve oksijen içeriyordu. Çalışmaya katılan hastaların yarısından fazlası (%53,3) eş zamanlı bosentan tedavisi alıyordu.

Hastalar beş tedavi grubundan birine (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg veya plasebo) rastgele atandı. Hastalar en az 12 yaşındaydı ve idiyopatik, kollajen hastalığıyla ilişkili, anoreksijen kullanımıyla ilişkili, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonuyla ilişkili, atriyal septal defektle ilişkili veya en az 1 yıl süren konjenital sistemik-pulmoner şant cerrahi onarımıyla ilişkili (örneğin, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus) PAH tanısı almıştı. Tüm hastaların ortalama yaşı 54 yıldı (aralığı 14 ila 90 yıl) ve hastaların çoğunluğu Kafkasyalı (%80,5) ve kadındı (%78,3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) etyolojileri ağırlıklı olarak idiyopatik PAH (%61,0) olup, kollajen vasküler hastalıkla (%23,5) ilişkiliydi. Hastaların çoğunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıf III (%65,2) veya II (%32,1) vardı. Ortalama başlangıç 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) 343,6

metreydi.

Birincil etkililik son noktası, 16. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesindeki (6DYM) başlangıç değerine göre değişimdi. Sadece tadalafil 40 mg, 6DYM'de plaseboya göre ayarlanmış 26 metrelik medyan artışla (p = 0,0004; %95 GA: 9,5, 44,0; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 33 metre, %95 GA: 15,2, 50,3) protokol tarafından tanımlanan anlamlılık düzeyine ulaştı. Yürüme mesafesindeki iyileşme, 8 haftalık tedaviden itibaren belirgindi. 6DYM'de anlamlı iyileşme (p < 0,01), hastalardan en düşük aktif madde konsantrasyonunu yansıtmak amacıyla çalışma ilacını almayı geciktirmeleri istendiğinde 12. haftada gösterildi. Sonuçlar genellikle yaşa, cinsiyete, PAH etiyolojisine ve başlangıç DSÖ fonksiyonel sınıfına ve 6DYM'ye göre alt gruplarda tutarlıydı. Plaseboya göre ayarlanmış 6DYM'deki medyan artış, eş zamanlı bosentanlarına ek olarak 40 mg tadalafil alan hastalarda (n = 39) 17 metre (p = 0,09; %95 GA:- 7,1, 43,0; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 23 metre, %95 GA; -2,4, 47,8) ve sadece 40 mg tadalafil alan hastalarda (n = 37) 39 metre (p < 0,01, %95 GA: 13,0, 66,0; Önceden belirlenmiş Hodges-Lehman yöntemi) (ortalama 44 metre, %95 GA: 19,7, 69,0) idi. 16. haftaya kadar DSÖ fonksiyonel sınıfında iyileşme gösteren hastaların oranı, tadalafil 40 mg ve plasebo gruplarında benzerdi (%23'e karşı %21).

16. haftaya kadar tadalafil 40 mg ile tedavi edilen hastalarda klinik kötüleşme insidansı (%5; 79 hastanın 4'ü), plasebodan (%16; 82 hastanın 13'ü) daha azdı. Borg dispne skorundaki değişiklikler hem plasebo hem de tadalafil 40 mg ile küçük ve anlamlı değildi.

Ek olarak, plaseboya kıyasla tadalafil 40 mg ile SF-36'nın fiziksel işlevsellik, rol-fizik, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık ve sosyal işlevsellik alanlarında iyileşmeler gözlendi. SF-36'nın rolduygusal ve zihinsel sağlık alanlarında ise iyileşme gözlenmedi. 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 gözlendi.

93 hastada kardiyopulmoner hemodinamik inceleme yapıldı. Tadalafil 40 mg, başlangıç düzeyine kıyasla kardiyak debiyi (0,6 L/dak) artırdı ve pulmoner arter basınçlarını (-4,3 mmHg) ve pulmoner vasküler direnci (-209 din.s/cm²) azalttı (p <0,05). Ancak, post-hoc analizler, tadalafil 40 mg tedavi grubunda kardiyopulmoner hemodinamik parametrelerde başlangıç düzeyine göre meydana gelen değişikliklerin plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde farklı olmadığını gösterdi.

Uzun dönemli tedavi
Plasebo kontrollü çalışmadan 357 hasta uzun süreli bir uzatma çalışmasına dahil edildi. Bunlardan 311 hasta en az 6 ay, 293 hasta ise 1 yıl boyunca tadalafil ile tedavi edildi (ortanca maruziyet 365 gün; aralık 2 gün ila 415 gün). Verisi bulunan hastalar için 1 yıllık sağkalım oranı %96,4'tür. Ayrıca, 1 yıl boyunca tadalafil ile tedavi edilen hastalarda 6 dakikalık yürüme mesafesi ve DSÖ fonksiyonel sınıf durumu stabil görünmektedir.

Sağlıklı deneklere uygulanan 20 mg tadalafil, plaseboya kıyasla sırtüstü sistolik ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla ortalama maksimum azalma 1,6/0,8 mm Hg), ayakta sistolik ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla ortalama maksimum azalma 0,2/4,6 mm Hg) ve kalp atış hızında anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır.

Tadalafilin görme üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, FarnsworthMunsell 100 renk testi kullanılarak renk ayrımında (mavi/yeşil) herhangi bir bozulma tespit edilmemiştir. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6'ya düşük afinitesi ile tutarlıdır. Tüm klinik çalışmalarda, renk görmede değişiklik bildirimleri nadirdir (%0,1'den az).

Günlük uygulanan 10 mg (biri 6 aylık çalışma) ve 20 mg (biri 6 aylık ve biri 9 aylık çalışma) tadalafilin spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek üzere erkeklerde üç çalışma

yürütülmüştür. Bu çalışmalardan ikisinde, tadalafil tedavisiyle ilişkili olarak sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik açıdan olası olmayan azalmalar gözlenmiştir. Bu etkiler, motilite, morfoloji ve FSH gibi diğer parametrelerdeki değişikliklerle ilişkili değildir.

Pediatrik popülasyon

Çocuklarda pulmoner arteriyel hipertansiyon

6 ila <18 yaş aralığındaki PAH'lı toplam 35 pediatrik hasta, tadalafilin etkililiğini, güvenliliğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için 2 dönemli bir add-on (hastanın mevcut endotelin reseptör antagonistine ek olarak) çalışmasında (H6D-MC-LVHV) tedavi edildi. 6 aylık çift kör dönemde (Dönem 1), 17 hasta tadalafil ve 18 hasta plasebo aldı.

Tadalafil dozu, tarama ziyaretindeki hastanın kilosuna göre uygulandı. Hastaların çoğunluğu (25 [71,4 %]) ≥ 40 kg ağırlığındaydı ve 40 mg aldı, geri kalanı (10 [28,6 %]) ≥ 25 kg ile <40 kg ağırlığındaydı ve 20 mg aldı. Bu çalışmada 16 erkek ve 19 kadın hasta vardı; genel popülasyon için medyan yaş 14,2 yıldı (6,2 ile 17,9 yıl arasında değişiyordu). 6 yaşından küçük hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmedi. Pulmoner arteriyel hipertansiyon etyolojileri ağırlıklı olarak IPAH (%74,3) ve konjenital sistemik-pulmoner şant onarımından sonra devam eden veya tekrarlayan pulmoner hipertansiyonla ilişkili PAH idi (%25,7). Hastaların çoğunluğu DSÖ fonksiyonel Sınıf II'deydi (%80).

1. periyodun birincil amacı, 6DYM testini yapabilecek gelişimsel yeteneğe sahip ≥ 6 ila <18 yaşındaki hastalarda değerlendirildiği üzere, tadalafilin plaseboya kıyasla 6DYM'ni başlangıçtan 24. haftaya kadar iyileştirmedeki etkililiği değerlendirmekti. Birincil analiz (MMRM) için, 6DYM'de başlangıçtan 24. haftaya kadar LS ortalaması (Standart Hata: SE) değişimi tadalafil için 60 (SE: 20,4) metre ve plasebo için 37 (SE: 20,8) metreydi.

Ek olarak, ≥ 2 ila <18 yaş arası PAH'lı pediatrik hastalarda, Popülasyon PK modeli ve yerleşik bir yetişkin ER modeli (H6D-MC-LVGY) kullanılarak tahmin edilen 20 veya 40 mg günlük dozları takiben pediatrik maruziyete dayalı 6DYM'ni tahmin etmek için bir maruziyet-tepki (ER) modeli kullanıldı. Model, Çalışma H6D-MC-LVHV'den 6 ila <18 yaş arası pediatrik hastalarda model tarafından tahmin edilen ve gerçekte gözlemlenen 6DYM arasında yanıt benzerliği olduğunu göstermiştir.

1. periyotta her iki tedavi grubunda da klinik kötüleşmeye dair doğrulanmış bir vaka görülmedi. Başlangıçtan 24. haftaya kadar DSÖ fonksiyonel sınıfında iyileşme gösteren hastaların oranı, tadalafil grubunda %40 iken, plasebo grubunda %20 idi. Ek olarak, tadalafil ile plasebo grubunda potansiyel etkililiğin pozitif eğilimi, NT-Pro BNP (tedavi farkı: -127,4, %95 CI, -247,05 ila -7,80), ekokardiyografik parametreler (TAPSE: tedavi farkı 0,43, %95 CI, 0,14 ila 0,71; sol ventrikül EI-sistolik: tedavi farkı -0,40, %95 CI, -0,87 ila 0,07; sol ventrikül EI-diyastolik: tedavi farkı -0,17, %95 CI, -0,43 ila 0,09; plasebo grubunda perikardiyal efüzyon bildiren 2 hasta ve tadalafil grubunda hiç hasta) ve CGI-I (tadalafilde %64,3, plaseboda %46,7 iyileşme) gibi ölçümlerde de gözlendi.

Uzun vadeli 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 dönemine (2. dönem) girdi. 2. dönemin birincil amacı, tadalafilin uzun vadeli güvenliliğini değerlendirmekti. Toplamda 26 hasta takibi tamamladı ve bu süre zarfında yeni bir güvenlilik sinyali gözlemlenmedi. 5 hastada klinik kötüleşme yaşandı; 1'inde yeni başlangıçlı senkop, 2'sinde endotelin reseptör antagonisti dozunda artış, 1'inde yeni PAH-spesifik eş zamanlı tedavi eklendi ve 1'i PAH ilerlemesi nedeniyle hastaneye kaldırıldı. DSÖ fonksiyonel sınıfı, 2. dönemin sonunda hastaların çoğunda korundu veya iyileşti.

<6 yaş çocuklarda farmakodinamik etkiler
Farmakodinamik önlemlerin sınırlı kullanılabilirliği ve 6 yaşından küçük çocuklarda uygun ve onaylı bir klinik son noktanın olmaması nedeniyle, bu popülasyonda etkililik, yetişkinlerin etkili doz aralığına maruziyet eşleştirmesine dayanarak ekstrapole edilmiştir.
Tadalafilin dozajı ve etkililiği 2 yaşından küçük çocuklar için belirlenmemiştir.

Duchenne kas distrofisi
Duchenne Kas Distrofisi (DMD) olan pediatrik hastalarda tek bir çalışma gerçekleştirilmiş ve bu çalışmada etkililik kanıtı görülmemiştir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel, 3 kollu tadalafil çalışması, eş zamanlı kortikosteroid tedavisi alan 7-14 yaş arası 331 DMD'li erkek çocukta yürütülmüştür. Çalışma, hastaların günlük 0,3 mg/kg tadalafil, 0,6 mg/kg tadalafil veya plaseboya randomize edildiği 48 haftalık çift kör bir dönemi kapsamıştır. Tadalafil, birincil 6 dakikalık yürüme mesafesi (6DYM) sonlanım noktasıyla ölçüldüğü gibi, yürümedeki azalmayı yavaşlatmada etkililik göstermedi: en küçük kareler (LS) ortalama 48. haftada 6DYM değişikliği plasebo grubunda -51,0 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) idi. Ayrıca, bu çalışmada gerçekleştirilen ikincil analizlerden hiçbirinde etkililiğe dair bir kanıt yoktu. Bu çalışmadan elde edilen genel güvenlilik sonuçları, tadalafilin bilinen güvenlilik profiliyle ve kortikosteroid alan pediatrik DMD popülasyonunda beklenen advers olaylarla (AE'ler) genel olarak tutarlıydı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Tek oral doz uygulamadan sonra, tadalafilin maksimum gözlemlenen plazma konsantrasyonuna (Cmaks) 2 ila 8 saat arasında (ortalama değer 4 saat) bir sürede ulaşılmaktadır. Tadalafilin oral doz uygulamasından sonraki mutlak biyoyararlanımı tayin edilmemiştir.

Tadalafilin emilim hızı ve miktarı gıdalardan etkilenmemektedir; bu nedenle TADARTER 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 göstermedi.

Dağılım:
Oral uygulamadan sonraki ortalama görünen dağılım hacmi 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 gönüllerin semeninde gözükmektedir.

Metabolizma:
Tadalafil, ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Dolaşımdaki 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 deneklerde tadalafilin ortalama oral klerensi 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. Günde bir kez 20 mg ve 40 mg tadalafil dozlaması 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 yüksekti. Cmaks'ta sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı bir fark görülmedi. Sonuçlar, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşük tadalafil klerensi olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

Tadalafil maruziyetinin (EAA) artması, klinik deneyimin sınırlı olması ve diyalizle klerensi 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 deneklerde tadalafil maruziyeti (EAA), 10 mg'lık doz uygulandığında sağlıklı deneklerde görülen maruziyete benzerdir. Tadalafil reçete edildiğinde, 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. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C Sınıfı) olan deneklere ilişkin veriler yetersizdir. 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 azalmıştır. Bu farklılık doz ayarlanmasını gerektirmemektedir.

Irk
Farmakokinetik çalışmalar farklı etnik gruplardan denekleri ve hastaları kapsamıştır ve tadalafil'e tipik maruziyette herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:
Sağlıklı kadın ve erkek deneklerde, tekli ve çoklu tadalafil doz uygulamasından sonra, maruziyette klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Doz ayarlama gerekli görülmemiştir.

Pediatrik popülasyon
2 ila <18 yaş aralığındaki PAH'lı 36 pediatrik hastadan alınan verilere göre, vücut ağırlığının tadalafilin klerensi üzerinde bir etkisi olmamıştır; tüm pediatrik ağırlık gruplarındaki EAA değerleri, aynı dozda yetişkin hastalardaki değerlere benzerdir. Vücut ağırlığının çocuklarda en yüksek maruziyetin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir; bu ağırlık etkisi nedeniyle, ≥ 2 yaş ve <40 kg ağırlığındaki pediatrik hastalar için doz günlük 20 mg'dır ve Cmaks'ın günlük 40 mg alan ≥ 40 kg ağırlığındaki pediatrik hastalara benzer olması beklenmektedir. Tablet formülasyonu için Tmaks yaklaşık 4 saat olarak tahmin edilmiş ve vücut ağırlığından bağımsızdır. 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 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 etkiningözlenmediği 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 fertilite bozukluğu görülmemiştir. 6-12 ay boyunca, günde 25mg/kg (tek bir 20 mg'lık doz verilen insanlardaki maruziyetin en az 3 katı fazla maruziyetle [3,7-18,6 aralığı] sonuçlanacak şekilde) ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz SD (sığır sütü)
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil selüloz LH 11
Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin selüloz PH 101
Magnezyum stearat

OPADRY II Yellow 31K32837 Bileşimi:
Laktoz monohidrat (sığır sütü)
HPMC 2910/Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Triasetin

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC/PVDC/Al. blister ambalajlarda 60, 120 ve 180 film tablet. Kısa ürün bilgilerinde yer alan ambalaj boyutlarının hepsi piyasada mevcut olmayabilir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/799

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.12.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ