

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PULDAFİX 20 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tadalafil 20 mg

Yardımcı maddeler:

Her tablet;

Laktoz anhidrus (sığır sütü kaynaklı) 315,16 mg

Opadry II 32K520064 yellow (Laktoz Monohidrat (sığır sütü kaynaklı)) içermektedir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı renkli, oval, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

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

PULDAFİX için önerilen doz aşılmamalıdır.

Uygulama şekli :

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta 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 PULDAFİX kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda sınırlı klinik deneyimden dolayı 10 mg dozu takiben başlangıç dozu olarak 20 mg düşünülebilir. Eğer bu hastalarda tadalafil reçete edilirse hastaya, ilacı reçete eden hekim tarafından dikkatli bir şekilde bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon :

18 yaşın altındaki adölesanlar ve çocuklar için uygun değildir.

Geriatrik 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,
- Organik nitratların herhangi bir formunu kullanan hastalarda,
- Arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PULDAFİX aldıktan sonra nitrogliserin gerektiren anjinal göğüs ağrısı yaşamaları durumunda, hastaların durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Nitratları almadan önce PULDAFİX'in son dozundan sonra en az 48 saat geçmelidir. Bir hasta 48 saat içinde PULDAFİX almışsa, uygun hemodinamik izleme ile birlikte nitratlar çok yakın tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

PULDAFİX aldıktan sonra anjinal göğüs ağrısı yaşayan hastalar, acil tıbbi yardım almalıdır. Tadalafil dahil, PDE5 inhibitörlerinin kan basıncında geçici düşmelere sebep olabilecek hafif şiddette sistemik vazodilatör özellikleri bulunmaktadır. PULDAFİX reçete edilmeden önce, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin örneğin, şiddetli sol ventrikül dışakım obstrüksiyonu, sıvı kaybı, otonomik hipotansiyon veya dinlenir vaziyette hipotansiyon durumlarında, bu tip vazodilatör etkilerden olumsuz etkilenip etkilenmeyeceğini dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan basıncının otonomik kontrolü ciddi olarak bozulmuş veya sol ventriküler dışarı akış obstrüksiyonu (örn., aortik stenoz) olan hastalar, PDE5 inhibitörleri dahil olmak üzere, vazodilatörlerin etkilerine özellikle duyarlı olabilir.

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 PULDAFİX uygulanması önerilmemektedir. PULDAFİX uygulandığında pulmoner ödem bulguları gözlenirse, ilişkili PVOD olasılığı düşünülmelidir.

Özel olarak PAH klinik araştırmaları dışında bırakılan şu gruplarda, güvenlik ve etkinliğe ilişkin veriler bulunmamaktadır:

- Klinik olarak anlamlı aortik ve mitral kapakçık hastalığı olan hastalar
- Perikardiyal konstriksiyonlu hastalar
- Restriktif veya konjestif kardiyomiyopati hastalar
- Önemli sol ventriküler işlev bozukluğu olan hastalar
- Yaşamı tehdit eden aritmileri olan hastalar
- Semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalar
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyonlu hastalar

Bu yüzden yukarıdaki hasta gruplarında tadalafil kullanımı önerilmemektedir.

PDE5 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda priapizm bildirilmiştir. Ağrılı veya ağrısız, ereksiyonları 4 saatten fazla süren hastalar derhal acil tıbbi yardım almalıdır. Priapizm gereken şekilde tedavi edilmezse erektil dokuya geri döndürülemeyen bir hasarın oluşumuna ve kalıcı iktidarsızlığa neden olabilir.

PULDAFİX, hastaları priapizme yatkın hale getirebilecek durumları (örn. orak hücre anemisi, multipl miyelom veya lösemi) olan hastalarda veya penislerinde anatomik deformasyon (angulasyon, kavernoza fibroz veya Peyronie Hastalığı) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili görsel kusurlar ve NAION bildirilmiştir. Hekimler, hastalara gözlerinden birinde veya ikisinde ani görüş kaybı meydana gelmesi durumunda derhal tıbbi yardım almalarını tavsiye etmelidir. Retinis pigmentosa dahil bilinen kalıtsal dejeneratif retinal bozukluğu olan hastalar, klinik araştırmalara alınmamıştır ve bu hastalarda PULDAFİX kullanımı önerilmemektedir.

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

PULDAFİX dahil olmak üzere, PDE5 inhibitörleri ve alfa-adrenerjik bloker ajanlar, kan basıncını düşürücü etkileri olan vazodilatörlerdir. Birlikte kullanımları hipotansiyona neden olabilir. Bu yüzden tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

PULDAFİX'in güçlü CYP3A4 İnhibitörleri (ketokonazol, ritonavir) veya indükleyicileri (rifampisin) ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Prostasiklin ve analogları ile tadafilin birlikte kullanımına ait etkinlik ve güvenlik kontrollü klinik

Çalışmalarda alışılmamıştır. Bu yüzden birlikte kullanım durumunda azami dikkat gösterilmelidir.

Bosentan tedavisi alan hastalarda tadalafil eklenmesinin sağladığı etkinlik tam olarak gösterilmemiştir.

PULDAFİX'nin diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte alınmasının güvenliliği ve etkinliği araştırılmamıştır. PULDAFİX alan hastalara, PDE5 inhibitörlerini almamaları konusunda bilgi verilmelidir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, artmış tadalafil maruziyeti (EAA), yetersiz klinik deneyim ve diyaliz ile klerensi etkileme durumunun olmaması nedeniyle PULDAFİX kullanımından kaçınılmalıdır.

PULDAFİX laktoz granül ve laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal 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 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 artırırken, 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. Tadalafil'in etkinliği bosentan tedavisi altındaki hastalarda tam olarak gösterilmemiştir.

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

Antimikrobiyal ajanlar (örn. rifampisin)

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

Tadalafilin diğ er ilaçlar üzerine etkileri

Nitratlar

Klinik farmakoloji çalışmalarında tadalafil (5,10, 20 mg) , nitratların hipotansif etkisini arttırmıştır. Nitrat uygulamasının yaşamı tehdit edici bir durumda tıbbi olarak gerekli kabul edildiği PULDAFİX alan bir hastada, nitrat uygulaması düşünülmeden önce, PULDAFİX'in son dozundan sonra en az 48 saat geçmelidir. Bu yüzden, PULDAFİX, organik nitratın herhangi bir formunu kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.

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. Tadalafilin bu ajanlar ile birlikte kullanılması sonucu, kan basıncında gözlenen azalma genellikle çok az ve klinik olarak önemi yoktur (doksazosin hariç).

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 kan basıncında oluşturduğu azalmayı güçlendirmedir ancak bazı vakalarda postural sersemlik ve ortostatik hipotansiyon gözlemlendi. Alkolün kognitif fonksiyonlardaki etkisi tadalafil 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)

Tadalafil'in (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.

Asetil salisilikasit

Tadalafil (günde bir kere 10 mg ve 20 mg) asetil salisilikasitin neden olduğu kanama zamanındaki artışı hızlandırmamaktadır.

P-glikoprotein substratları (örn. digoksin)

Tadalafil ile (günde bir kere 40 mg) birlikte uygulama, sağlıklı deneklerde 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. Tadalafil'in levonorgestrel üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamıştır.

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:**

18 yaş altındaki hastalarda ilaç etkileşimlerine dair veri oluşturulmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tadalafil için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin sınırlı sayıda klinik veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tadalafil kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Önlem olarak tadalafil'in gebelik sırasında verilmemesi önerilir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Günde 25 mg/kg ve daha fazla tadalafil dozunun 6-12 ay boyunca verildiği köpeklerde spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde değişiklikler olmuştur (bkz. bölüm

5.3).

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda plasebo ve tadalafil alanlarda baş dönmesi vakalarının sıklığı benzerlik gösterse de, PULDAFİX 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, ateş basması, miyalji, nasofarenjit, ve ağrıdır. Bildirilen yan etkiler geçici ve genellikle hafif-orta düzeydedir. 75 yaş üstü hastalarda istenmeyen etki verileri sınırlıdır.

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).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite reaksiyonları⁵

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: baş ağrısı⁷

Yaygın: Migren⁵

Yaygın olmayan: kasılmalar⁵, geçici amnezi⁵

Bilinmiyor¹: inme (hemorajik olaylar dahil)

Göz hastalıkları

Yaygın: bulanık görme

Bilinmiyor¹: Arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION), retinal vasküler oklüzyon, görme alanı defekti

Kulak ve içkulak hastalıkları

Bilinmiyor¹: ani işitme kaybı⁶

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: göğüs ağrısı², çarpıntı^{2,5}

Yaygın olmayan: ani kardiyak ölüm^{2,5}, taşikardi^{2,5}

Bilinmiyor¹: stabil olmayan angina pectoris, ventriküler aritmi, miyokard infarktüsü²

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: ateş basması Yaygın: hipotansiyon

Yaygın olmayan: hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: nasofarenjit (nazal konjesyon, sinus konjesyonu ve rinit dahil)

Yaygın: burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: bulantı, dispepsi (abdominal ağrı/rahatsızlık dahil)

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: artmış uterus kanaması⁴

Yaygın olmayan: priapizm⁵

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 tadalafil 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, hemometroraji 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 tahmin sıklıkları tadalafilin ön plasebo kontrollü çalışmalarında advers reaksiyon gösteren 1 veya 2 hastaya dayanarak oluşturulmuştur.

(6) İşitmede ani azalma veya ani kayıp, tadalafil dahil olmak üzere tüm PDE5 inhibitörlerinin

kullanıldığı küçük sayıda pazarlama sonrası ve klinik çalışma vakalarında bildirilmiştir.

(7) Bkz. bölüm C

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Baş ağrısı en sık bildirilen advers reaksiyondur. Baş ağrısı tedavinin başında oluşabilir ve tedavi ettiği durumda bile zaman içinde azalır.

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.

40 mg’ın üzerindeki dozlar, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda araştırılmamıştır. 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: Diğer Antihipertansifler

ATC kodu: G04BE08

Etki mekanizması:

Tadalafil, sıklık 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. 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.

Tadalafil, PDE5'te, PDE11'in bilinen dört formundan ikisi olan PDE11A1 ve PDE11A4 ile görülenden sırasıyla 40 kat ve 14 kat daha etkilidir. PDE11, insan prostatında, testislerde, iskelet kasında ve diğer dokularda bulunan bir enzimdir. *İn vitro* tadalafil, terapötik aralıktaki konsantrasyonlarda, insan rekombinant PDE11A1'i ve bir dereceye kadar PDE11A4 aktivitelerini inhibe eder. İnsanlarda PDE11 inhibisyonunun fizyolojik rolü ve klinik sonucu belirlenmemiştir.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalarda etkinlik

PAH hastalığı olan 405 hastanın katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastalar tedavi grupları (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg) veya plasebo almak üzere randomize edildiler. İzin verilen tedaviler bosentan ve kronik antikoagülasyon, digoksin, diüretikler ve oksijendi. Hastaların yarıdan fazlası (%53,3) bosentan tedavisi almaktaydı. PAH etyolojileri büyük çoğunlukla idiyopatik PAH idi (%61) ve kolajen vasküler hastalık ile ilişkili idi (%23,3)

Primer değerlendirme kriteri başlangıca göre 16. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesindeki değişim idi. Yalnızca tadalafil 40 mg, protokolde tanımlanan anlamlı farklılık olan plaseboya göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde 26 metrelik artışı başardı ($p=0,0004$). Yürüme mesafesindeki düzelme tedavinin 8. haftasında belirgindi. Vadi ilaç konsantrasyonunu görebilmek amacıyla hastalar ilaçlarını almalarını geciktirdiği 12. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesinde belirgin iyileşme gözlemlendi ($p<0,01$).

16. haftada DSÖ fonksiyonel sınıflandırmada iyileşme gösteren hasta oranları tadalafil 40 mg ve plasebo gruplarında benzerdi (%23 ve %21). 16 haftada klinik kötüleşme oranları tadalafil 40 mg grubunda (%5, 79 hastadan 4'ünde) plasebo grubundan (%16, 82 hastadan 13'ünde) daha azdı.

Uzun dönemli tedavi

Plasebo kontrollü çalışmadaki 357 hasta uzun dönem olarak çalışmaya devam ettiler. Bu hastaların 311'i tadalafil ile en az 6 ay ve 293'ü 1 yıl devam ettiler. Bu hastalarda 1. yıldaki sürvi oranı %96,4 idi. Ayrıca tadalafil ile 1 yıl takip sonunda 6 dakikalık yürüme mesafesi ve DSÖ fonksiyonel sınıflandırması stabil idi.

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 PULDAFİX aç yada 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'den daha azı sağlıklı gönüllülerin semeninde gözükmemektedir.

Metabolizma:

Tadalafil baskın olarak CYP3A4 tarafından bir katekol metabolitine metabolize olur. Katekol metaboliti, sırasıyla metilkatekol ve metilkatekol glukuronid konjugatı meydana getirmek için kapsamlı metilasyona ve glukuronidasyona uğrar. Dolaşan ana metabolit, metilkatekol glukuroniddir. Bu metabolit PDE5 üzerinde tadalafilin en az 13.000 kat daha az etkilidir. Metilkatekol konsantrasyonları, glukuronid konsantrasyonlarının %10'undan azdır. *In vitro* veriler, metabolitlerin gözlemlenen metabolit konsantrasyonlarında farmakolojik 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.

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 gözlemlene 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 ayarlaması gerektirmemektedir.

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 önemszenmeyecek kadar az katkı yapmıştır.

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. 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 değeriinden yaklaşık %19 azalmıştır. Bu farklılık doz ayarlanmasını gerektirmemektedir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

2.5’tan 20 mg’a kadar değişen bir doz aralığında, tadalafil maruziyeti (EAA) sağlıklı deneklerde doz orantısal olarak artmaktadır.

20 ile 40 mg arasında tadalafil uygulanan PAH’lı hastalarda, yaklaşık olarak 1.5 kat daha yüksek EAA gözlemlenmiştir ki bu da, tüm 2.5 ile 40 mg doz aralığındaki maruziyette orantısaldan daha düşük bir artışı göstermektedir.

Günde bir kere 20 ve 40 mg tadalafil doz uygulaması sırasında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 5 gün içinde ulaşılmıştır ve maruziyet tek dozdan sonra görülden yaklaşık 1.3 kat daha fazladır.

5.3 Klinik öncesi güvenlielik verileri

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

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

Erkek ve dişi sıçanlarda hiçbir fertilitte bozukluğu görülmemiştir. 6-12 ay boyunca, günde 25mg/kg (tek bir 20 mg’lık doz verilen insanlardaki maruziyetin en az 3 katı fazla maruziyetle [3.7-18.6 aralığı] sonuçlanacak şekilde) ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogeneзде

azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrus (sığır sütü kaynaklı),
Kroskarmelloz sodyum,
Kollifor SLS fine,
Hidroksipropil selüloz,
Polisorbat 80,
Aseton ,
Magnezyum stearat,
Saf su.

Tablet kaplama maddesi (Opadry II 32K520064 yellow)

HPMC 2910/Hipromelloz,
Laktoz Monohidrat (sığır sütü kaynaklı),
Titanyum Dioksit,
Triasetin,
Sarı Demir Oksit Talk.

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC/PVDC/Al. blister ambalajlarda 60 film tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/479

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-