

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEX 5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 5 mg tadalafil içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 123,125 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Damla şeklinde, bir yüzü "5" yazılı, kavuniçi renkli film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Erektile disfonksiyonun tedavisi, benign prostat hiperplazisinin (BPH) tedavisi ve erektile disfonksiyonun eşlik ettiği benign prostat hiperplazisi tedavisinde endikedir.

LEX'in erektile disfonksiyonda etkili olabilmesi için cinsel uyarının olması gereklidir.

LEX kadınlarda kullanım için endike değildir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Erektile disfonksiyonlu yetişkin erkeklerde kullanımı

Genel olarak önerilen doz öngörülen cinsel aktiviteden en az 30 dakika önce alınan 10 mg (2x5 mg)'dır. 10 mg (2x5 mg) tadalafilin yeterli bir etki göstermediği hastalarda doz 20 mg'a yükseltilebilir.

Günlük maksimum 1 doz kullanılmalıdır.

Tadalafilin 10 mg (2x5 mg) veya 20 mg'lık dozları öngörülen cinsel aktiviteden önce alınmalıdır ve sürekli günlük kullanım için önerilmemektedir.

İlişki öncesi tadalafilin daha sık kullanımına (ör. en az haftada 2 kez) ihtiyaç duyan hastalarda, hastanın tercihi ve hekimin değerlendirmesine göre en düşük günlük doz düşünülebilir.

Bu hastalarda önerilen doz günde 1 defa 5 mg olmakla birlikte bireysel tolerabiliteye göre doz

günde 1 defa 2,5 mg'a düşürülebilir. Günlük rejimin sürekli kullanım uygunluğu periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

#### Benign prostat hiperplazili yetişkin erkeklerde kullanımı

Önerilen doz, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde 1 kez 5 mg'lık tablettir. Benign prostat hiperplazisi için 5 mg tadalafil kullanımını tolere edemeyen ya da bu dozun etkili olmadığı hastalarda alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

**5 mg tadalafil içeren ürünler için (çentikli tabletler hariç) ürünün bölünerek kullanılması uygun değildir.**

#### Erektile disfonksiyonun eşlik ettiği benign prostat hiperplazili yetişkin erkeklerde kullanımı

Önerilen doz, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde 1 kez 5 mg'lık tablettir. Benign prostat hiperplazisi için 5 mg tadalafil kullanımını tolere edemeyen ya da bu dozun etkili olmadığı hastalarda alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

**5 mg tadalafil içeren ürünler için (çentikli tabletler hariç) ürünün bölünerek kullanılması uygun değildir.**

#### **Uygulama şekli:**

Tabletler ağız yoluyla alınır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ile orta şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan erkek hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda istenildiğinde maksimum önerilen doz 10 mg (2 x 5 mg) dır. Erektile disfonksiyon ya da benign prostat hiperplazisinde günde tek doz 5 mg tadalafilin sürekli (günlük rejimin sürekli kullanılması) kullanılması şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

İstek üzerine erektile disfonksiyon tedavisinde önerilen doz yemekle birlikte ya da yemeksiz öngörülen cinsel aktiviteden önce alınan 10 mg (2 x 5 mg) dır. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child Pugh Sınıf C) tadalafil'in güvenliliği üzerine sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara 10 mg tadalafil'den daha yüksek doz uygulamasına ait veri bulunmamaktadır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tadalafil'in erektile disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisinde günde tek doz kullanımı araştırılmamıştır. Bu nedenle, eğer ürün reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LEX 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılmamalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı erkeklerde doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**Diyabetli erkek hastalar:**

Diyabetli hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

Klinik çalışmalarda tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun nitratların ve tadalafilin nitrik oksit/cGMP yolu üzerindeki kombine etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalarda kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Tadalafil'in de dahil olduğu erektil disfonksiyon tedavisi için kullanılmakta olan bileşikler, cinsel aktivitenin önerilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kullanılmamalıdır. Hekimler, daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde, cinsel aktivitenin oluşturduğu potansiyel kardiyak riskleri göz önünde bulundurmalıdırlar.

Aşağıda belirtilen kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir ve bu nedenle bu hastalarda tadalafil kullanımı kontrendikedir:

- Son 90 gün içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar,
- Stabil olmayan anjina ya da cinsel birleşme sırasında anjina gelişen hastalar,
- Son 6 ayda New York Heart Association sınıflandırmasına göre "Sınıf 2" ya da daha ağır kalp yetmezliği olan hastalar,
- Kontrol edilemeyen aritmileri, hipotansiyonu (<90/50 mm Hg), ya da kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar,
- Son 6 ay içinde inme geçirmiş olan hastalar.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu epizodun daha önce PDE5 inhibitörü maruziyeti ile ilişkisi olsun ya da olmasın, LEX kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tadalafil de dahil olmak üzere PDE5 inhibitörlerinin, riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcılarıyla birlikte uygulanması potansiyel semptomatik hipotansiyona yol açtığından kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****LEX'le tedavi öncesi**

Erektil disfonksiyonu veya benign prostatik hiperplaziye teşhis etmek ve altında yatan potansiyel sebepleri tespit etmek için; farmakolojik tedavi düşünülmeden önce, hastanın medikal geçmişi incelenmeli ve fiziki muayene yapılmalıdır.

Cinsel aktivite ile bağlantılı olarak belirli bir kardiyak risk söz konusu olduğundan, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedavi başlatılmadan önce hekimler, hastalarının kardiyovasküler durumlarını göz önünde bulundurmalıdırlar. Tadalafil, kan basıncında hafif ve geçici düşüşlere sebep olabilen vazodilatör özelliklere sahip olup (bkz. Bölüm 5.1), nitratların

hipotansif etkisini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.3).

Erektile disfonksiyon değerlendirmesi potansiyel altta yatan nedenlerin tespitini ve uygun tıbbi değerlendirme sonrası uygun tedavinin belirlenmesini kapsamalıdır. Pelvik cerrahi veya sinir koruyucu olmayan radikal prostatektomi geçiren hastalarda tadalafilin etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Benign prostat hiperplazisi için tadalafil tedavisine başlamadan önce hastaların prostat karsinomu ve kardiyovasküler durumlar açısından incelenmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.3).

#### Kardiyovasküler

Miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, stabil olmayan anjina pektoris, ventriküler aritmi, inme, geçici iskemik ataklar, göğüs ağrısı, palpasyonlar ve taşıkardi gibi ciddi kardiyovasküler olaylar, pazarlama sonrası ve klinik çalışmalar sırasında rapor edilmiştir. Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir. Ancak, bu olayların doğrudan bu risk faktörlerine, tadalafile, cinsel aktiviteye veya bunların ya da diğer faktörlerin kombinasyonuna bağlı olup olmadığını kesin olarak tespit etmek mümkün değildir.

Berberinde antihipertansif ilaç kullanan hastalarda, tadalafil kan basıncındaki düşmeyi indükleyebilir. Tadalafil ile günlük tedavi başlatılırken, antihipertansif tedavinin olası doz ayarlamasına uygun klinik önem verilmelidir.

Alfa<sub>1</sub> blokörleri alan hastalara eş zamanlı olarak tadalafil verilmesi bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz. Bölüm 4.5). Tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

#### Grsel

Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olarak Santral Seröz Koryoretinopati (CSCR) ve NAION vakaları dahil görme kusurları bildirilmiştir. CSCR vakalarının çoğu tadalafil tedavisi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmiştir. NAION ile ilgili olarak, gözlemsel verilerin analizi, erektil disfonksiyona sahip erkeklerde tadalafil veya diğer PDE5 inhibitörlerini maruz kaldıktan sonra artmış akut NAION riski olduğunu göstermektedir. Bu; tadalafile maruz kalan tüm hastalar için geçerli olabileceğinden hastalara, ani görme bozukluğu, görüş keskinliği bozukluğu ve/veya görme bozukluğu durumunda tadalafil kullanmayı bırakmaları ve derhal bir hekime danışmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

#### Azalan veya ani işitme kaybı

Tadalafil kullanımından sonra ani işitme kaybı vakaları bildirilmiştir. Bazı durumlarda (yaş, diyabet, hipertansiyon ve önceki işitme kaybı öyküsü gibi) diğer risk faktörleri mevcut olmasına rağmen, hastalara tadalafil almayı bırakmaları ve işitmede ani bir azalma veya işitme kaybı durumunda derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

#### Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu

Artmış tadalafil maruziyeti (EAA), kısıtlı klinik deneyim ve klerensi diyaliz ile dzeltememe olasılığı nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tadalafil kullanılması önerilmemektedir.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), tadalafilin tek doz

uygulamasının güvenliliği ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. Erektile disfonksiyon ya da benign prostat hiperplazisi tedavisinde günde tek doz uygulaması, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Eğer bu hastalara tadalafil reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

#### Priapizm ve penisin anatomik deformasyonu

4 saat ya da daha fazla süren ereksiyon yaşayan hastalar derhal tıbbi yardım almalıdırlar. Eğer priapizm derhal tedavi edilmezse, penil dokuda hasar meydana gelebilir ve kalıcı iktidarsızlık ile sonuçlanabilir.

Penisinde anatomik deformasyon bulunan (angüstasyon, kavernoza fibroz ya da Peyronie hastalığı gibi) ya da priapizme neden olabilecek durumu olan (orak hücre anemisi, multipl miyelom ya da lösemi gibi) hastalarda, tadalafilin de dahil olduğu, erektile disfonksiyon tedavisine yönelik bileşikler dikkatle kullanılmalıdır.

#### CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı

Potent CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin) kullanan hastalarda, ilaçlar birlikte kullanıldığında tadalafil maruziyetinde artış (EAA) gözlemlendiğinden, LEX reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

#### LEX ve erektile disfonksiyonda kullanılan diğer tedaviler

Tadalafilin diğer PDE5 inhibitörleri ya da erektile disfonksiyonun diğer tedavileriyle birlikte kullanımında güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır. Hastalar; LEX'i bu tür kombinasyonlarla almamaları için bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, bu tür kombinasyonlar önerilmemektedir.

#### Laktoz

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

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani bu değer kontrollü sodyum diyetinde olanlar için bile ihmal edilebilir bir değerdir.

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

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları aşağıda da belirtildiği gibi 10 mg ve/veya 20 mg tadalafille birlikte gerçekleştirilmiştir. 10 mg tadalafil dozunun kullanıldığı bu etkileşim çalışmalarında, yüksek dozlarda klinik olarak ilişkili etkileşimler tamamen hariç bırakılamamaktadır.

Diğer maddelerin tadalafil üzerindeki etkileri

#### Sitokrom P450 inhibitörleri

Tadalafil temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Seçici bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (günde 200 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve C<sub>maks</sub> değerlerine

kıyasla, tadalafil (10 mg) maruziyetini (EAA) 2 kat ve  $C_{maks}$ 'ı %15 oranında artırmıştır. Ketokonazol (günde 400 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve  $C_{maks}$  değerlerine kıyasla, tadalafil (20 mg) maruziyetini (EAA) 4 kat ve  $C_{maks}$ 'ı %22 oranında artırmıştır. Bir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olan proteaz inhibitörü ritonavir (günde iki kez 200 mg),  $C_{maks}$  değerinde bir değişim olmaksızın, tadalafil (20 mg) maruziyetini (EAA) iki kat artırmıştır. Her ne kadar spesifik etkileşimler çalışılmamışsa da, sakonavir gibi diğer proteaz inhibitörleri ve eritromisin, klaritromisin, itrakonazol ve greyfurt suyu gibi diğer CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulanırken, bunların tadalafilin plazma konsantrasyonunu artırması beklendiğinden dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Sonuç olarak, Bölüm 4.8'de listelenen advers reaksiyonların insidansı artabilmektedir.

#### Taşıyıcılar

Tadalafilin dispozisyonunda, taşıyıcıların (örneğin, p-glikoprotein) rollerinin ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle taşıyıcıların inhibisyonu aracılığı ile ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı vardır.

#### Sitokrom P450 indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin, tek başına tadalafille (10 mg) elde edilen EAA değerlerine kıyasla, tadalafil EAA'nı %88 azaltmıştır. Bu azalan maruziyetin tadalafilin etkililiğini azalttığı öngörülebilir; ancak azalan etkililiğin derecesi bilinmemektedir. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi diğer CYP3A4 indükleyicileri tadalafilin plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir.

Tadalafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

#### Nitratlar

Klinik çalışmalarda (5, 10 ve 20 mg), tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara tadalafil uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). 150 deneğin, 7 gün boyunca günde 20 mg dozda tadalafil ve değişik zamanlarda 0,4 mg dil altı nitroglicerine aldığı bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, ilaç etkileşimi 24 saatten uzun sürede sonlanmış ve son tadalafil dozundan 48 saat sonra artık tespit edilemez bir düzeye gelmiştir. Bu nedenle herhangi bir tadalafil (2,5 mg - 20 mg) dozu reçete edilmiş ve yaşamı tehdit eden bir durumda nitrat uygulanmasının tıbbi olarak gerekli görüldüğü bir hastada, nitrat uygulaması yapılmadan önce en son tadalafil dozundan en az 48 saat geçmiş olması gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar sadece yakın medikal gözetim altında ve uygun hemodinamik izlem ile uygulanmalıdır.

#### Antihipertansifler (kalsiyum kanal blokörleri dahil)

Doksazosin (günde 4 ve 8 mg) ve tadalafilin (günde 5 mg ve 20 mg tek doz) eş zamanlı uygulaması, bu alfa-blokörün kan basıncı düşürme etkisini anlamlı biçimde artırır. Bu etki, en az 12 saat devam eder ve senkop dahil semptomatik olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kısıtlı sayıdaki sağlıklı gönüllüde yapılan etkileşim çalışmalarında, bu etkiler alfuzosin ve tamsulosin ile bildirilmemiştir. Ancak, alfa-blokörlerle tedavi edilen hastalarda ve özellikle yaşlılarda tadalafil kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Tedaviler en düşük doz ile başlatılmalı ve

kademeli olarak ayarlanmalıdır.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin, antihipertansif tıbbi ürünlerin hipotansif etkilerini artırma potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri (enalapril), beta-adrenerjik reseptör blokörler (metoprolol), tiyazid diüretikler (bendrofluazid) ve anjiotensin II reseptör blokörler (değişik tip ve dozlarda, tek başına veya tiyazidler, kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörler ve/veya alfa-blokörler ile birlikte) dahil olmak üzere temel antihipertansif tıbbi ürünler üzerinde çalışılmıştır. Tadalafilin (20 mg dozun uygulandığı anjiotensin II blokörler ve amlodipin ile yapılan çalışmalar haricinde, 10 mg) yukarıda belirtilen kategorilerle klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşimi olmamıştır. Bir diğer klinik farmakoloji çalışmasında tadalafil (20 mg), 4 farklı sınıf antihipertansif ilaç ile kombine edilerek çalışılmıştır. Birden fazla antihipertansif almakta olan hastalarda ayakta-kan basıncı değişimlerinin, kan basıncı kontrolü ile bir dereceye kadar bağlantılı olduğu görülmüştür. Bu bakımdan, kan basınçları iyi kontrol edilmiş olan hastalarda, azalma en az seviyede ve sağlıklı gönüllülerde görülene benzer seviyede olmuştur. Kan basınçları iyi kontrol edilmemiş olan gönüllülerde, her ne kadar düşüş, gönüllülerin büyük çoğunluğunda hipotansif semptomlar ile bağlantılı olmasa da daha fazla olmuştur. Eş zamanlı olarak antihipertansif tıbbi ürünleri almakta olan hastalarda tadalafil 20 mg, kan basıncında bir düşüşü indükleyebilmektedir ki (alfa-blokörler haricinde - yukarıdaki bölüme bakınız), bu da genelde, çok düşük seviyededir ve klinik olarak önemsizdir. Faz 3 klinik çalışma verilerinin analizi, tadalafil antihipertansif ilaçlar ile ya da tek başına alan hastalardaki advers etkiler arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Ancak hastalara, antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte tedavi edildikleri zaman, kan basıncında olası bir düşüş olabileceğine dair uygun klinik tavsiye verilmelidir.

#### Riosiguat:

Preklinik çalışmalarda PDE5 inhibitörleri riosiguat ile birlikte kullanıldığında, sistemik kan basıncını ilave azaltıcı bir etki göstermiştir. Klinik çalışmalarda riosiguat'ın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonda kombinasyonun olumlu klinik etkisine dair herhangi bir bulgu yoktur. Tadalafil de dahil olmak üzere riosiguatın PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

#### 5-alfa redüktaz inhibitörleri

BPH semptomlarının giderilmesi için 5 mg tadalafille birlikte kullanılan 5 mg finasteridin, plasebo artı 5 mg finasterid ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada yeni hiçbir advers reaksiyon tanımlanmamıştır. Ancak, tadalafilin ve 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI'ler) etkilerini değerlendiren kurallara uygun bir ilaç-ilaç etkileşme çalışması gerçekleştirilmemiştir. 5-alfa redüktazla birlikte tadalafilin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

#### CYP1A2 substratları (örn. teofilin)

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 10 mg tadalafil, seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ile uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim olmamıştır. Görülen tek farmakodinamik etki, kalp atımındaki küçük bir artıştır (3,5 vuru/dakika). Her ne kadar bu etki küçük olsa da ve bu çalışmada klinik olarak anlamlılığı olmasa da, bu tıbbi ürünler birlikte kullanılırken bu durumun dikkate alınması gerekir.

#### Etinilöstradiol ve terbutalin

Tadalafilin, etinilöstradiolün oral biyoyararlanımında bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun klinik sonucu kesin olmamakla birlikte benzer bir artışın, terbutalinin oral uygulamasıyla da görülmesi beklenebilir.

#### Alkol

Alkol konsantrasyonları (ortalama maksimum kan konsantrasyonu %0.08), tadalafil (10 mg veya 20 mg) ile eş zamanlı uygulamadan etkilenmemiştir. Buna ilaveten, alkol ile eş zamanlı uygulamadan 3 saat sonra tadalafil konsantrasyonlarında hiçbir değişim görülmemiştir. Alkol, alkol absorpsiyonunu maksimize edecek şekilde verilmiştir (gece alkol alımından 2 saat sonrasına kadar yemek yemeden). Tadalafil (20 mg), alkolün sebep olduğu ortalama kan basıncındaki düşüşü artırmamıştır (0,7 g/kg ya da yaklaşık 80 kg ağırlığındaki bir erkekte, %40'lık alkol'den [votka] 180 ml), fakat bazı gönüllülerde, postürel baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir. Tadalafil daha düşük alkol dozları (0,6 g/kg) ile uygulandığı zaman, hipotansiyon gözlenmemiştir ve baş dönmesi, tek başına alkol alımındaki ile benzer sıklıkta meydana gelmiştir. Alkolün, kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi tadalafil (10 mg) ile artmamıştır.

#### Sitokrom P450 ile metabolize olan tıbbi ürünler

Tadalafilin, CYP450 izoformları tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin klerensini klinik olarak belirgin anlamda inhibe etmesi veya indüklemesi beklenmemektedir. Çalışmalar tadalafilin, CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ve CYP2C19 dahil olmak üzere CYP450 izoformlarını inhibe etmediğini ya da indüklediğini doğrulamıştır.

#### CYP2C9 substratları (örn. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg ve 20 mg), S-varfarin ya da R-varfarin (CYP2C9 substratı) maruziyeti (EAA) üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkiye sahip olmadığı gibi varfarin tarafından indüklenen protrombin süresinde de bir değişime yol açmamıştır.

#### Aspirin

Tadalafil (10 mg ve 20 mg), asetil salisilik asitten kaynaklanan kanama zamanındaki uzamaya etki etmemiştir.

#### Antidiyabetik tıbbi ürünler

Antidiyabetik tıbbi ürünlerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Tadalafil pediyatrik hastaların kullanımı için endike değildir. 18 yaş altındaki hastaların güvenliliği ve etkililiğine dair veri oluşturulmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

Gebelik kategorisi: B

LEX kadınların kullanımı için endike değildir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir.



### **Gebelik dönemi**

Tadalafilin gebe kadınlar üzerinde kullanımına ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt veya endirekt zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedbir amaçlı olarak gebelik süresince tadalafilin kullanımından kaçınılması önerilir.

### **Laktasyon dönemi**

LEX kadınların kullanımı için endike değildir. Tadalafilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlara ilişkin mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler tadalafilin süte geçtiğini göstermektedir. Çocuğa anne sütüyle geçme riski önlenemez. Emzirme dönemi boyunca tadalafil kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Köpeklerde üremede yetersizliği işaret edebilecek etkiler görülmüştür. Bazı erkeklerde sperm konsantrasyonunda düşüş olmasına karşın yapılan iki klinik çalışmada bu etkinin insanlarda görülmediği ileri sürülmüştür (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.3)

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Tadalafilin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri önemsiz derecededir. Her ne kadar klinik çalışmalarda plasebo ve tadalafil arasında baş dönmesi vakalarının sıklığı benzer olsa da, hastalar, araç ya da makine kullanımından önce tadalafile nasıl bir tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlilik profili özeti**

Erektile disfonksiyon ya da BPH tedavisinde tadalafil kullanan hastalarda en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve miyalji olup, tadalafil dozunun artırılmasıyla insidans artar. Bildirilen istenmeyen etkiler geçici ve genelde hafif ya da orta şiddetli olmuştur. Tadalafil 5 mg ile raporlanan baş ağrılarının çoğunluğu tedavinin ilk 10-30. günleri arasında gözlenmiştir.

Aşağıdaki listede spontan raporlama ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (tadalafil ile toplam 8022 ve plasebo ile toplam 4422 hasta) erektile disfonksiyonun ilişki öncesi ve günde tek doz tedavisi ile benign prostat hiperplazisinin günde tek doz tedavisinde gözlenmiş yan etkiler verilmektedir.

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 olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Anjiyoödem<sup>2</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: İnme<sup>1</sup> (hemorajik olayları içeren), senkop, geçici iskemik ataklar<sup>1</sup>, migren<sup>2</sup>, nöbetler<sup>2</sup>, geçici amnezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözde ağrı hissi

Seyrek: Görme alanı bozukluğu, göz kapağında şişme, konjuktival hiperemi, Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)<sup>2</sup>, retinal vasküler oklüzyon<sup>2</sup>

Bilinmiyor: Santral Seröz Koryoretinopati

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Tinnitus

Seyrek: Ani işitme kaybı

### **Kardiyak hastalıklar<sup>1</sup>**

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpitasyonlar

Seyrek: Miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjina pectoris<sup>2</sup>, ventriküler aritmi<sup>2</sup>

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüz kızarıklığı

Yaygın olmayan: Hipotansiyon<sup>3</sup>, hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Nazal konjesyon

Yaygın olmayan : Dispne, epistaksis

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, kusma, bulantı, gastro-özofageal reflü

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Ürtiker, Stevens-Johnson sendromu<sup>2</sup>, eksfoliyatif dermatit<sup>2</sup>, hiperhidroz (terleme)

### **Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji, ekstremitelerde ağrı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hematüri

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Uzamış ereksiyonlar

Seyrek: Priapizm, penil hemoraji, hematospermi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı<sup>1</sup>, periferik ödem, yorgunluk

Seyrek: Yüzde ödem<sup>2</sup>, ani kardiyak ölüm<sup>1,2</sup>

- (1) Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (bkz. Bölüm 4.4).
- (2) Pazarlama sonrası gözlemlerde, plasebo-kontrollü çalışmalarda görülmeyen bazı advers olaylar raporlanmıştır
- (3) Antihipertansif tıbbi ürünleri kullanan hastalara tadalafil verildiğinde daha sık rapor edilmiştir.

#### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Plasebo ile kıyaslandığında, günde bir kez tadalafil ile tedavi edilen hastalarda EKG anormallikleri, öncelikle sinüs bradikardisi bildirilme sıklığı biraz daha yüksek olmuştur. Bu EKG anormalliklerinin çoğunluğu istenmeyen etkiler ile ilişkili değildir.

#### Diğer özel popülasyonlar

Hem erektil disfonksiyon hem de benign prostatik hiperplazi tedavisinin dahil olduğu tadalafil kullanan 65 yaş üzeri hastalarda yapılan klinik çalışmalardaki veriler sınırlıdır. Eretil disfonksiyon tedavisinde tadalafil kullanılan klinik çalışmalarda, diyare 65 yaş üzeri hastalarda daha sık rapor edilmiştir. Benign prostatik hiperplazi tedavisinde günde tek doz 5 mg tadalafil kullanılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diyare 75 yaş üzeri hastalarda daha sıklıkla rapor edilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 tek doz ve hastalara 100 mg'a kadar çoklu günlük dozlar verilmiştir. Advers olaylar, düşük dozlarda görülenlerle benzerdir. Doz aşımında, gerektiği şekilde standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler, Eretil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar.  
ATC kodu G04BE08

#### Etki mekanizması

Tadalafil, siklik guanozin monofosfat (cGMP)'a spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)'in seçici ve geri-dönüşümlü inhibitörüdür. Cinsel uyarı, lokal nitrik oksit salımına sebep olduğunda, tadalafilin PDE5 inhibisyonu, korpus kavernoza cGMP seviyelerinde artışa neden olur. Bu, düz kasların gevşemesi ve penil dokuya kan dolması, dolayısıyla da ereksiyon ile sonuçlanır. Cinsel uyarı olmadığı zaman tadalafilin hiçbir etkisi yoktur.

Korpus kavernozumdaki PDE5 inhibisyonunun, cGMP konsantrasyonu üzerindeki etkisi, prostatın düz kasında, mesanede ve damarlanmasında da görülebilir. Sonuç olarak ortaya çıkan vasküler gevşeme benign prostat hiperplazisi semptomlarının azalmasını sağlayan mekanizma olabilecek kan perfüzyonunu artırır. Bu vasküler etkiler mesaneye giden sinir aktivitesinin inhibisyonu ve prostat ile mesanenin düz kas gevşemesi ile tamamlanabilir.

#### Farmakodinamik özellikler

*İn vitro* çalışmalar, tadalafilin, PDE5'in seçici bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. PDE5, korpus kavernozum düz kasında, damarlara ve iç organlara ait düz kaslarda, çizgili kaslarda, trombositlerde, böbreklerde, akciğerde ve beyincikte bulunan bir enzimdir. Tadalafil, PDE5 üzerinde diğer fosfodiesterazlara göre daha etkilidir. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp, beyin, kan damarları, karaciğer ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2 ve PDE4 enzimlerine kıyasla 10.000 kattan daha fazladır. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'ten 10.000 kattan daha fazladır. PDE3'e kıyasla, PDE5'in seçiciliği önemlidir çünkü PDE3, kardiyak kontraktilite ile ilgili bir enzimdir. Buna ilave olarak tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan bir enzim olan PDE6'dan yaklaşık 700 kat daha fazladır. Tadalafil aynı zamanda, PDE5 üzerine PDE7'den PDE10'a kadar olan enzimlerden yaklaşık 10.000 kattan daha fazla etkilidir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Plasebo alan gönüllülerle kıyaslandığında, tadalafil uygulanan sağlıklı gönüllülerin sırt üstü yatar pozisyonda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 1,6/0,8 mm Hg) ve ayakta ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 0,2/4,6 mm Hg) belirgin bir fark olmazken, nabızda da anlamlı değişim olmamıştır.

Tadalafilin görme üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Farnsworth-Munsell 100-hue testi kullanılarak renk ayırımında (mavi/yeşil) bir bozukluk olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6'ya afinitesinin düşük olması ile uyumludur. Tüm klinik çalışmalarda, renk görme değişiklikleri ile ilgili raporlar çok seyrek ( $<0,1\%$ ).

Günlük olarak uygulanan tadalafil 10 mg (6 aylık bir çalışma) ve 20 mg'ın (6 aylık ve 9 aylık olmak üzere iki çalışma) spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek amacıyla, erkekler üzerinde üç ayrı çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların ikisinde, tadalafil tedavisi ile ilişkili olarak sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı olmayan düşüşler gözlenmiştir. Bu etkiler, motilite, morfoloji ve FSH gibi diğer parametrelerdeki değişimler ile ilişkili değildir.

#### Erektile disfonksiyon

1054 hastayla yapılan ve ilişki öncesi kullanılan tadalafille yanıt periyodunun araştırıldığı üç klinik çalışmanın sonuçlarına göre; tadalafilin başarılı cinsel ilişki ve ereksiyon sağlayıcı etkisi, plaseboya göre anlamlı olarak, doz alımından sonra en erken 16 dakika içinde başlamış ve 36 saat boyunca devam etmiştir.

Omurilik hasarına sekonder erektil disfonksiyonlu 186 hasta (142 tadalafil, 44 plasebo) ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %17 iken, tadalafil 10 mg veya 20 mg ile tedavi edilen hastalarda tadalafil erektil fonksiyonu %48

oranında anlamlı derecede iyileştirmiştir (ilişki öncesi esnek doz).

Günde bir kez alınan 2,5, 5 ve 10 mg dozlardaki tadalafil, farklı yaşlardaki (yaş aralığı: 21-82) ve etnik kökenden gelen ve farklı ciddiyette (hafif, orta ve şiddetli) ve etiolojide erektil disfonksiyona sahip 853 hastanın katıldığı 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda gerçekleştirilmiş olan iki primer etkililik çalışmasında, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması 57 iken, plaseboda 31'dir ve bu oran plaseboda %37'ye kıyasla tadalafil 5 mg'da %67 tadalafil 2,5 mg'da %50 olmuştur. Diyabete sekonder erektil disfonksiyon hastalarının olduğu bir çalışmada, her hasta için başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %28'e kıyasla tadalafil 5 mg ve 2,5 mg'da sırasıyla %41 ve %46 olmuştur. Her üç çalışmada da hastaların çoğunluğu, daha önceden ilişki öncesi kullanılan PDE5 inhibitörleri ile tedaviye cevap vermişlerdir. Daha önce PDE5 inhibitörü kullanmamış 217 hasta daha sonraki bir çalışmada günde tek doz tadalafil 5 mg ve plaseboya randomize edilmiştir. Hasta başına başarılı cinsel girişim ortalaması plaseboda %52 iken tadalafil 5 mg'da %68 olarak bulunmuştur.

### Benign prostat hiperplazisi

Tadalafil Benign prostatik hiperplazi belirti ve semptomları olan 1500'den fazla hastanın alındığı 12 hafta süren 4 klinik çalışmada çalışılmıştır. 4 çalışmada tadalafil 5 mg ile toplam uluslararası prostat semptom skorundaki gelişme -4,8, -5,6, -6,1 ve -6,3 iken plasebo ile -2,2, -3,6, -3,8 ve -4,2 bulunmuştur. Toplam uluslararası prostat semptom skorundaki gelişmeler en erken 1. haftada olmuştur. Çalışmaların birinde, tamsulosin 0,4 mg aktif komparatör olarak dahil edilmiş ve toplam uluslararası prostat semptom skorundaki gelişme tadalafil 5 mg, tamsulosin ve plaseboda sırasıyla -6,3, -5,7 ve -4,2 olarak bulunmuştur.

Çalışmalardan bir tanesinde erektil disfonksiyondaki gelişmeleri ve hastalarda her iki koşulda benign prostatik hiperplazi belirti ve semptomları değerlendirildi. Uluslararası erektil fonksiyon değerlendirme sorgulaması erektil fonksiyon alan skoru ve toplam uluslararası prostat semptom skoru bu çalışmada tadalafil 5 mg için 6,5 ve -6,1 iken plasebo da 1,8 ve -3,8'dir. Bu çalışmada hasta başına başarılı cinsel ilişki girişimi ortalaması plasebo ile %48,3 iken tadalafil 5 mg ile %71,9 olmuştur.

Etkinin idamesi, çalışmalardan birinin açık etiketli uzatılmış çalışmasında değerlendirilmiştir, bu çalışma 12 haftada görülen toplam uluslararası prostat semptomu skorunun gelişiminin ilave 1 yıla kadar tadalafil 5 mg tedavisi ile korunduğunu göstermiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Tadalafil, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve gözlenen maksimum ortalama plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) ilaç alındıktan ortalama 2 saat sonra ulaşılır. Oral ilaç alımı sonrasında tadalafilin mutlak biyoyararlanımı tespit edilmemiştir.

Tadalafilin Emilim hız ve miktarı, yiyeceklerden etkilenmez; dolayısıyla LEX aç ya da tok karnına alınabilir. İlaç alım zamanının (sabah ya da akşam) emilim hızı ya da miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

#### Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi tadalafilin dokulara dağıldığını gösterecek şekilde yaklaşık 63 litredir. Terapötik konsantrasyonlarda, plazmadaki tadalafilin %94'ü proteinlere bağlıdır. Protein bağlaması, böbrek fonksiyonu bozukluğundan etkilenmemektedir. Sağlıklı gönüllülerin semeninde uygulanan dozun %0,0005'inden azı görünmüştür.

#### Biyotransformasyon:

Tadalafil esas olarak, sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Dolaşıma katılan en temel metaboliti metilkatekol glukronittir. Bu metabolit, PDE5 üzerinde tadalafilinden en az 13,000 kat daha az etkilidir. Dolayısıyla, tespit edilen metabolit konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmez.

#### Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil için ortalama oral klerens 2,5 L/sa ve ortalama yarı ömür 17,5 saattir. Tadalafil esas olarak inaktif metabolitler halinde, büyük ölçüde feçesle (dozun yaklaşık %61'i) ve daha az oranda idrarla (dozun yaklaşık %36'sı) atılmaktadır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil farmakokinetiği, zaman ve doz yönünden lineerdir. 2,5 ila 20 mg doz aralığında maruziyet (EAA), doz ile orantısal olarak artmaktadır. Günde tek doz uygulaması ile 5 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Erektile disfonksiyonu olan hastalarda, popülasyon yaklaşımı ile belirlenen farmakokinetik, erektil disfonksiyonu olmayan gönüllülerdeki farmakokinetik ile benzerdir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) tadalafilin oral klerensi, 19-45 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olmuş ve bu, tadalafil maruziyetinde (EAA) %25'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan bu etki, klinik olarak anlamlı değildir ve herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir.

#### Böbrek yetmezliği:

Tek-doz tadalafil (5-20 mg) kullanılarak gerçekleştirilen klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif (kreatinin klerensi 51 ila 80 ml/dak) veya orta ciddiyette (kreatinin klerensi 31 ila 50 ml/dak) böbrek bozukluğu bulunan gönüllülerde ve son-aşama böbrek hastalığı olan diyalize giren gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA), yaklaşık iki katına çıkmıştır. Hemodiyaliz hastalarında Cmaks değerleri, sağlıklı gönüllülerinkinden %41 daha fazla olmuştur. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A ve B) tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülere 10 mg'lık doz uygulandığındaki ile benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), tadalafilin güvenliliği ile ilgili kısıtlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer bozukluğu olan hastalara günde tek doz tadalafil uygulaması ile ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Eğer tadalafil, günde tek doz alınmak üzere

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

#### Diyabetli hastalar:

Diyabetli hastalarda tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülerin EAA değerlerinden yaklaşık %19 daha düşüktür. Bu fark, doz ayarlaması yapılmasını gerektirmemektedir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik olmayan veriler, güvenlik 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 gelişim 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**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

L-Hidroksipropil Selüloz-LH 11

Hidroksipropil Selüloz-EF (Klucel EF)

Kroskarmelloz Sodyum (Acdisol)

Sodyum Lauril Sülfat

Mikrokristalin Selüloz PH 102

Magnezyum Stearat

Film kaplama materyali Opadry II TAN 85G27001 (polivinilalkol, polietilen glikol, talk, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, siyah demir oksit, titanyum dioksit, lesitin)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ŗeffaf PVC/PE/PVDC-Alüminyum blister ambalajlarda 14 ve 28 film kaplı tablet.  
Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

**6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri özel önlemler**

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ŗ.  
Ümraniye / İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/639

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**