

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADA PLUS 30/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Dapoksetin hidroklorür	33,58 mg (30 mg dapoksetine eşdeğer)
Tadalafil	20,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC	68,42 mg
Kroskarmelloz sodyum	10,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Turkuaz renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TADA PLUS 18 ile 64 yaş arası erkeklerde, aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalarda endikedir:

- Erektile disfonksiyon;
- İntravajinal ejakülasyon gecikme süresi iki dakikadan az olan;
- Minimal cinsel uyarı ile penetrasyon öncesinde, penetrasyon anında ya da penetrasyondan kısa bir süre sonra olan ve hastanın arzuladığı süreden önce gerçekleşen persistan veya rekürren prematür ejakülasyon (PE);
- PE'nin bir sonucu olarak belirgin kişisel sıkıntı (stres) ya da kişiler arası ilişkilerde zorluk;
- Ejakülasyonun kontrolünün zayıf olması;
- Son 6 aydaki cinsel birleşme girişimlerinin çoğunda prematür ejakülasyon hikayesi.

TADA PLUS'ın etkili olabilmesi için cinsel uyarının olması gereklidir.

TADA PLUS, PE tanısı olmayan erkeklerde ejakülasyonu geciktirmek için reçetelenmemelidir.

TADA PLUS kadınlarda kullanım için endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkin erkekler (18-64 yaş):

Önerilen doz 1 TADA PLUS tablettir ve gerektiğinde cinsel aktiviteden yaklaşık 1 ila 3 saat öncesinde alınır. TADA PLUS 30/20 mg, günde 1 tableten daha fazla alınmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen maksimum uygulama sıklığı günde bir kezdir.

TADA PLUS, beklenen cinsel aktivite öncesinde kullanım içindir ve sürekli olarak günlük kullanımı önerilmez.

Hekim, hastadaki risk-yarar dengesini ve tedavinin daha sonraki seyrini belirlemek amacıyla tedavinin ilk dört haftasında veya 6 doz sonrasında hasta tarafından bildirilen yararları ve riskleri değerlendirmelidir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir. Tablet bütün olarak yutulmalıdır. Tablet, tam olarak dolu en az bir bardak suyla alınması önerilir.

TADA PLUS yemeklerle birlikte ya da yemek harici alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur; ancak dikkatli olunması önerilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda TADA PLUS kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TADA PLUS 30/20 mg kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TADA PLUS, 18 yaş altı bireylerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyondaki veriler kısıtlı olduğundan, TADA PLUS'ın 65 yaş ve üzerindeki hastalardaki güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- TADA PLUS dapoksetin hidroklorüre, tadalafile ya da ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- TADA PLUS'ın aşağıdaki ciddi kardiyak patolojilerinde kullanımı kontrendikedir:
 - Kalp yetmezliği (NYHA evre II-IV)
 - AV blok ya da hasta sinüs sendromu gibi ileti bozuklukları
 - Ciddi iskemik kalp hastalığı
 - Ciddi kapak hastalığı
 - Senkop hikayesi
- Hastanın hikayesinde mani yada ağır depresyon bulunması
- TADA PLUS'ın, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte ya da MAO inhibitörü bir ilaçla tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- TADA PLUS'ın, tioridazin ile birlikte ya da tioridazin ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- TADA PLUS'ın serotonin gerilim inhibitörleri [selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin-norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar)] veya serotonerjik etkili diğer tıbbi/bitkisel ürünlerle [örn., L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, lityum, sarı kantaron (St. John's Wort-Hypericum perforatum)] birlikte kullanımı ya da bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılması kontrendikedir. Aynı şekilde, TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
- Klinik çalışmalarda tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun nitratların ve tadalafilin nitrik oksit/cGMP yolu üzerindeki kombine etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara TADA PLUS'ın birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

- TADA PLUS'ın da 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 bulundurmamalıdır.
- Aşağıda belirtilen kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları klinik çalışmalara dahil edilmemişlerdir ve bu nedenle bu hastalarda tadalafil kullanımı kontrendikedir:
 - son 90 gün içinde miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar,
 - stabil olmayan angina ya da cinsel birleşme sırasında angina ortaya çıkan hastalar,
 - son 6 ayda New York Heart Association sınıflandırmasına göre “Sınıf 2” ya da daha ağır kalp yetmezliği olan hastalar,
 - kontrol edilemeyen aritmileri, hipotansiyonu (< 90/50 mm Hg), ya da kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar,
 - son 6 ay içinde inme geçirmiş olan hastalar.
- Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu epizodu daha önce PDE5 inhibitörü maruziyeti ile ilişkili olsun ya da olmasın, TADA PLUS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dapoksetin

İntihar/intihar düşünceleri:

Majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuk ve adolesanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda SSRI'lar dahil antidepresanların plaseboyla karşılaştırıldığında, intiharla ilgili düşünce ve intihar riskini arttırdığı bildirilmiştir. Yirmi dört yaşından büyüklerde gerçekleştirilen kısa süreli çalışmalarda ise, antidepresanlar plaseboyla karşılaştırıldığında intiharla ilgili düşünce ve intihar riskinde bir artışa neden olmamıştır. Prematür ejakülasyonun tedavisi için dapoksetin kullanılan klinik çalışmalarda, tedaviye bağlı bir intihar girişimine işaret eden kesin bir belirti görülmemiştir.

Genel:

Dapoksetin yalnızca prematür ejakülasyonu olan erkeklerde endikedir. Prematür ejakülasyonu olmayan erkeklerde güvenilirliği gösterilmemiş olup, bu bireylerde ejakülasyonu geciktirici etkileri hakkında bir veri bulunmamaktadır. Prematür ejakülasyon tanısı konmamış hastalara reçete edilmemelidir.

Hastalara, birlikte kullanım halinde etkileri bilinmediği ve ciddi advers olaylara yol açabileceğinden dolayı TADA PLUS'ı, keyif verici (uyuşturucu/uyarıcı) ilaçlarla birlikte kullanmamaları öğütlenmelidir.

Senkop:

Dapoksetinin klinik geliştirme programlarında, çalışmalara katılan popülasyona bağlı olarak değişen sıklıkta bilinç kaybı ile karakterize senkop bildirilmiştir; senkop sıklığı Faz 3 plasebo kontrollü klinik çalışmalarda %0.06 (30 mg) ile %0.23 (60 mg) arasında değişirken, prematür ejakülasyonu olmayan sağlıklı gönüllülerde yapılan Faz 1 çalışmalarda %0.64 olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda gözlenen bilinç kaybı ile karakterize senkop vakaları, etiyolojik olarak vazovagal olarak değerlendirilmiş ve vakaların büyük çoğunluğu dozun uygulanmasından sonraki ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra ya da klinikte çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevra uygulanması ve kan basıncının ölçümü gibi) oluşmuştur. Genel olarak dozun alınmasını izleyen ilk 3 saatte ve sıklıkla senkoptan önce bulantı, baş dönmesi, sersemlik hissi, çarpıntı, asteni, konfüzyon ve terleme gibi olası prodromal semptomlar görülmüştür. Hastalar, TADA PLUS tedavisinin herhangi bir aşamasında prodromal semptomlarla birlikte veya prodromal semptomlar görülmeksizin senkop atağı geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır.

İlacı reçeteleyen hekimler, hastalarında bilinç kaybına bağlı düşmeler nedeniyle gelişebilecek ciddi hasar olasılığını azaltmak amacıyla, hastalarına tedavi sırasında uygun hidrasyon sağlanmasının önemi ve prodromal bulgu ve semptomları nasıl tanıyabilecekleri konusunda danışmanlık vermelidir. Hasta olası prodromal semptomları tecrübe ederse, hemen yere yatırılarak başının vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda kalması sağlanmalı ya da başını dizlerinin arasında tutacak şekilde oturtularak, semptomlar düzeline kadar bu durumda bekletilmelidir. İlacı kullananlar senkop ya da diğer merkezi sinir sistemi etkilerinin görülmesi durumunda, araç kullanma veya tehlikeli makine kullanma gibi hasarla sonuçlanabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).

Faz 3 çalışmalara kardiyovasküler hastalığı olanlar dahil edilmemiştir. Senkoptan kaynaklanan kardiyovasküler advers sonuçların riski (kardiyak senkop ve diğer nedenlere bağlı senkop), altta yatan yapısal kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn., kalbin çıkışında dokümente edilmiş bir obstrüksiyon, kalp kapak hastalığı, karotis stenozu ve koroner arter hastalığı) artmıştır. Bu artmış riskin altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan

hastalarda vazovagal senkopa neden olup olmayacağını belirlemek için mevcut veriler yetersizdir.

Ortostatik hipotansiyon:

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon raporlanmıştır. İlaç reçeteleyen doktor hastalarında, ayağa kalktıktan hemen sonra sersemlik hissi gibi olası prodromal semptomları tecrübe ederlerse, hemen yere uzanarak başlarını vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda tutmalarını ya da başlarını dizlerinin arasında tutacak şekilde oturarak, semptomlar düzeline kadar bu durumda beklemelerini öğütlemelidir. Hekim hastasını, uzun süre yatar ya da oturur pozisyonda kaldıysa, aniden ayağa kalkmaması konusunda da bilgilendirmelidir. Buna ek olarak TADA PLUS ortostatik toleransta olası bir azalmaya yol açacağından, vazodilatasyona neden olan ilaçları (alfa adrenerjik reseptör antagonistleri, nitratlar) kullanan hastalarda dikkatle reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Mani:

TADA PLUS mani/hipomani ya da bipolar bozukluk hikayesi olan hastalarda kullanılmamalı ve bu bozukluklara ait semptomların geliştiği hastalarda kullanılıyorsa kesilmelidir.

Konvülsiyon:

SSRI'ların konvülsiyon eşiğini düşürme potansiyeli nedeniyle, TADA PLUS kullanımı sırasında konvülsiyon görülen herhangi bir hastada ilacın kullanımı kesilmeli ve unstable epilepsisi olan hastalarda TADA PLUS kullanımından kaçınılmalıdır. Epilepsisi kontrol altındaki hastalar yakından izlenmelidir.

Komorbid depresyon ve psikiyatrik bozukluklar:

TADA PLUS şizofreni gibi psikiyatrik bir hastalığı olan ya da komorbid depresyonu olan erkeklerde, depresyon ile ilişkili semptomlarda kötüleşme halinde, bu durumun altta yatan psikiyatrik hastalığın mı, uygulanan ilaç tedavisinin mi bir sonucu olduğu ayırt edilemeyeceği için kullanılmamalıdır. Hekimler hastalarını, herhangi bir zaman gelişebilecek ve kendilerini sıkıntıya sokan düşünce ya da hislerini bildirmeleri konusunda teşvik etmelidir.

Hemoraji:

SSRI'ların kullanımı ile kanama anormallikleri bildirilmiştir. Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu hikayesi olan hastalarda ve özellikle trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlarla (örn., atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, asetil salisilik asit, nonsteroidal antiinflamatuvar

ilaçlar [NSAİ ilaçlar], anti-trombosit ajanlar) veya antikoagülanlar ile (örn. varfarin) TADA PLUS'ın birlikte kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

Yoksunluk etkileri:

Kronik depresyonun tedavisi için uzun süreli SSRI kullanımının ani olarak kesilmesinin şu semptomlara neden olduğu bildirilmiştir: disforik mizaç, irritabilite, ajitasyon, baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (örn., elektrik çarpması hissi tarzında paresteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, letarji, emosyonel labilite, insomnia ve hipomani.

Buna rağmen prematür ejakülasyonu olanlarda 62 gün süreyle 60 mg dapoksetinin günlük ya da gerektiğinde kullanımı şeklinde tasarlanmış bir çift kör klinik çalışmada, günlük doz uygulanan gruptan plasebo uygulanan gruba geçen hastalarda geri çekilme sendromu ya hiç görülmemiş ya da hafif-orta dereceli uykusuzluk ve baş dönmesi gibi hafif çekilme belirtileri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Yirmi dört hafta boyunca gerektiğinde günlük 30 ve 60 mg'lık dozların kullanıldığı tedavi döneminden sonra çekilme belirtilerinin değerlendirildiği 1 haftalık dönemin olduğu ikinci bir çift kör klinik çalışmada da paralel sonuçlar elde edilmiştir.

Etanol:

Hastalar TADA PLUS ile birlikte alkol kullandıklarında, alkolle ilişkili etkilerde olası bir artış konusunda uyarılmalıdır. TADA PLUS kullanırken, alkol alımının günde 2 içecekten fazla olmaması önerilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.7).

Tadalafil

Eretil disfonksiyonu teşhis etmek ve altında yatan potansiyel sebepleri tespit etmek için, farmakolojik tedavi düşünülmeden önce, hastanın medikal geçmişi incelenmeli ve fizik muayene yapılmalıdır.

Cinsel aktivite ile bağlantılı olarak belirli bir kardiyak risk söz konusu olduğundan, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedavi başlatılmadan önce hekimler, hastalarının kardiyovasküler durumlarını göz önünde bulundurmalıdırlar. Tadalafil, kan basıncında hafif ve geçici düşüöşlere sebep olabilen vazodilatör özelliklere sahip olup (bkz. bölüm 5.1), nitratların hipotansif etkisini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.3).

Miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, stabil olmayan angina pektoris, ventriküler aritmi, inme, geçici iskemik ataklar, göğüs ağrısı, palpitasyonlar ve taşikardi gibi ciddi kardiyovasküler olaylar, pazarlama sonrası ve klinik çalışmalar sırasında rapor edilmiştir. Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk

faktörlerine sahiptir. Ancak, bu olayların doğrudan bu risk faktörlerine, TADA PLUS'a, cinsel aktiviteye veya bunların ya da diğer faktörlerin kombinasyonuna bağlı olup olmadığını kesin olarak tespit etmek mümkün değildir.

Tadalafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olarak görsel kusurlar ve NAION vakaları bildirilmiştir. Hastalara, ani görme bozukluğu durumunda TADA PLUS'ı kullanmayı bırakmaları ve derhal bir hekime danışmaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

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 koşullara sahip olan (orak hücre anemisi, multipl miyelom ya da lösemi gibi) hastalarda, TADA PLUS'ın da dahil olduğu erektil disfonksiyon tedavisine yönelik bileşikler dikkatle kullanılmalıdır.

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

Alfa₁ blokörleri alan hastalara eş zamanlı olarak tadalafil verilmesi, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz. bölüm 4.5). Tadalafil ve doksazosin kombinasyonu önerilmemektedir.

Potent CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol ve eritromisin) kullanan hastalara, ilaçlar birlikte kullanıldığında tadalafil maruziyetinde artış (EAA) gözlemlendiğinden, TADA PLUS reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Tadalafil ve diğer erektil disfonksiyon tedavilerinin birlikte kullanımının güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu tür kombinasyonlar önerilmemektedir.

Laktoz Uyarısı

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal laktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum Uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dapoksetin

Monoamin oksidaz inhibitörleriyle etkileşim potansiyeli:

SSRI ilaçları, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanan hastalarda aralarında hipertermi, rijidite, myoklonus, vital bulgularda olası hızlı oynamalar ile seyreden otonom instabilite ile deliryum ve komaya ilerleyebilen ileri ajitasyonu da içeren mental durum değişikliklerinin de bulunduğu ciddi, bazen fatal olabilen reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların, SSRI bir ilacı bıraktıktan kısa bir süre sonra MAO inhibitörleri kullanmaya başlayan hastalarda da görülebildiği bildirilmiştir. Bazı vakalar nöroleptik malign sendroma benzeyen özelliklerle kendisini göstermiştir. SSRI ilaçlarla MAO inhibitörlerinin bir arada kullanımını inceleyen hayvan verileri, bu ilaçların kan basıncının yükseltilmesi ve davranışsal eksitasyonunun uyarılması açısından sinerjik etkili olabileceğini öngörmektedir.

Bu nedenle TADA PLUS, MAO inhibitörleriyle birlikte ya da bir MAO inhibitörü ilacın bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Tioridazin ile etkileşim potansiyeli:

Tioridazin monoterapisi, ciddi ventriküler aritmilerle ilişkili QTc intervalinde uzamaya neden olur. Dapoksetin gibi CYP2D6 izoenzimini inhibe eden tıbbi ürünler, tioridazinin metabolizmasını inhibe ederek tioridazinin plazma düzeylerinin yükselmesine neden oluyormuş gibi durmaktadır. Bu nedenle, QTc intervalinde uzama etkisini arttırmaları beklenir. TADA PLUS, tioridazin ile birlikte ya da tioridazinin bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünler:

Dapoksetinin, prematür ejakülasyonu olan hastalarda merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, TADA PLUS'ın bu tür bir tıbbi ürünle kullanımını gerektiğinde dikkatli olunması önerilir.

Serotonerjik etkili tıbbi /bitkisel ürünler:

Diğer SSRI ilaçlar gibi dapoksetin de, serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle [MAO inhibitörleri, L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, SSRI ilaçlar, SNRI ilaçlar, lityum ve sarı kantaron (St.John's Wort, Hypericum perforatum)] ile birlikte kullanıldığında serotoninle ilişkili etkilere neden olabilir.

TADA PLUS diğer SSRI ilaçlar, MAO inhibitörleri ya da diğer serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle birlikte veya bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde TADA PLUS uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dapoksetin hidroklorüre etkileri

İnsan karaciğer, böbrek ve barsak mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, dapoksetinin primer olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono-oksijenaz 1 (FMO1) enzimleri tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörleri dapoksetinin klerensini azaltabilir.

Güçlü CYP2D6 inhibitörleri:

Fluoksetinin (7 gün süreyle 60 mg/gün) kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{maks} değerini %50 ve EAA_{inf} değerini %88 arttırmıştır. Bu nedenle TADA PLUS'ın güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, dapoksetinin kan konsantrasyonunu yükseltebilir. Bu durumun klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmez.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri:

Ketokonazol (7 gün süreyle günde iki defa 200 mg) kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{maks} değerini %35 ve EAA_{inf} değerini %99 arttırmıştır. Bu nedenle TADA PLUS'ın güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, dapoksetinin kan konsantrasyonunu yükseltebilir. Bu durumun klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmez.

PDE5 inhibitörleri:

Dapoksetinin (60 mg) farmakokinetiği, tadalafil (20 mg) ve sildenafil (100 mg) ile kombine kullanıldığı tek doz çapraz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tadalafil, dapoksetinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Sildenafil ise dapoksetinin farmakokinetiğinde, klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmeyecek ölçüde hafif değişikliklere yol açmıştır (EAA_{inf} değerlerinde %22 ve C_{maks} değerlerinde %4 artış) (bkz. Bölüm 4.4).

Dapoksetin hidroklorürün birlikte uygulanan tıbbi ürünlere olan etkileri

Tamsulosin:

Günlük dozlarda tamsulosin alanlarda, tek ya da multipl dozlarda 30 mg veya 60 mg dapoksetin alınması, tamsulosinin farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz. Dapoksetinin tamsulosin alan hastaların tedavisine eklenmesi, ortostatik profilde bir değişikliğe yol açmamış ve tamsulosinin tek başına kullanılmasıyla, 30 ya da 60 mg dozunda dapoksetin ile kombine kullanımı arasında ortostatik etkiler açısından bir fark görülmemiştir; ancak ortostatik toleransta olası bir azalma nedeniyle, alfa adrenerejik reseptör antagonisti almakta olan hastalara TADA PLUS dikkatli reçetelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 50 mg desipramin kullanımı, desipramin monoterapisine göre, desipraminin ortalama C_{maks} değerini %11 ve EAA_{inf} değerini %19 oranında arttırmıştır. Dapoksetin, CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarında benzer bir artışa yol açabilir. Bu durumun klinikle ilişkisi düşük olasılıktadır.

CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün), midazolamın (tek doz 8 mg) EAA_{inf} değerini yaklaşık %20 oranında (-%60 ile +%18 arasında) azaltmıştır. Bu durumun klinikle ilişkisi düşük olasılıktadır.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek dozda 40 mg omeprazol kullanımı, omeprazolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Dapoksetinin diğer CYP2C19 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

CYP2C9 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetinin multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 5 mg gliburid kullanımı, gliburidin farmakokinetiğini ya da farmakodinamisini etkilememiştir. Dapoksetinin, diğer CYP2C9 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

PDE5 inhibitörleri:

Tek doz çapraz bir çalışmada dapoksetin (60 mg), tadalafil (20 mg) ya da sildenafilin (100 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir.

Varfarin:

Varfarinin kronik kullanımı ile dapoksetinin birlikte kullanımını değerlendiren veri bulunmamaktadır; bu nedenle kronik varfarin kullanan hastalarda TADA PLUS kullanımında dikkat edilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4). Yapılan bir farmakokinetik çalışmada dapoksetin (6 gün süreyle 60 mg/gün), tek dozda 25 mg kullanılan varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini (PT veya INR) etkilememiştir.

Etanol:

Tek doz olarak 0.5 g/kg (yaklaşık iki içecek) etanol kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir; ancak etanolle birlikte alınan dapoksetin, somnolansı arttırmış ve hastaların kendilerinin değerlendirdiği uyanıklık durumunu önemli derecelerde azaltmıştır. Dapoksetin etanolle birlikte uygulandığında, kognitif bozukluğu değerlendiren farmakodinamik ölçümlerde de (Parmak Uyanıklık Hızı, Sayı Sembol Yer Değiştirme Testi) aditif bir etki görülmüştür. Dapoksetin kullanımı, etanolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Alkol ile dapoksetin bir arada alındıklarında baş dönmesi, sersemlik hali, reflekslerde yavaşlama ya da karar vermeyle ilgili değişiklikler gibi advers etkilerin görülme olasılığı ya da şiddetleri artar. Hastalar TADA PLUS ile birlikte alkol kullandıklarında, alkolle ilişkili etkilerde olası bir artış konusunda uyarılmalıdır.

Tadalafil

Aşağıda belirtildiği üzere tadalafil ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

Diğer maddelerin tadalafil üzerindeki etkileri:

Tadalafil temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Seçici bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (günde 400 mg), tek başına tadalafil ile elde edilen EAA ve 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 istenmeyen etkilerin insidansı artabilmektedir.

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

Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi diğer CYP3A4 indükleyiciler, tadalafilin plazma konsantrasyonlarını düşürebilmektedir.

Tadalafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Klinik çalışmalarda, tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara TADA PLUS uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). 150 deneğin, 7 gün boyunca günde 20 mg dozda tadalafil ve değişik zamanlarda 0.4 mg dil altı nitrogliserin 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 TADA PLUS dozu reçete edilmiş ve yaşamı tehdit eden bir durumda nitrat uygulanmasının tıbbi olarak gerekli görüldüğü bir hastada, nitrat uygulaması yapılmadan önce en son TADA PLUS dozundan en az 48 saat geçmiş olması gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar sadece yakın medikal gözetim altında ve uygun hemodinamik izleme ile uygulanmalıdır.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin, antihipertansif bileşiklerin hipotansif etkilerini artırma potansiyeli araştırılmıştır. Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (enalapril), beta-adrenerjik reseptör blokörler (metoprolol), tiazid diüretikler (bendrofluazid) ve anjiotensin II reseptör blokörler (değişik tip ve dozlarda, tek başına veya tiazidler, kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörler ve/veya alfa-blokörler ile birlikte) dahil olmak üzere temel antihipertansif bileşikler üzerinde çalışılmıştır. Tadalafilin (20 mg dozun uygulandığı anjiotensin II blokörler ve amlodipin ile yapılan çalışmalar haricinde 10 mg) yukarıda belirtilen kategorilerle klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşimi olmamıştır. Bir diğer klinik farmakoloji çalışmasında tadalafil (20 mg), 4 farklı sınıf antihipertansif ilaç ile kombine edilerek çalışılmıştır. Birden fazla antihipertansif almakta olan hastalarda ayakta-kan basıncı değişimlerinin, kan basıncı kontrolü ile bir dereceye kadar bağlantılı olduğu görülmüştür. Bu bakımdan, kan basınçları iyi kontrol edilmiş olan hastalarda, azalma en az seviyede ve sağlıklı gönüllülerde görülenle benzer seviyede olmuştur. Kan basınçları kontrol edilmemiş olan gönüllülerde, her ne kadar düşüş, gönüllülerin büyük çoğunluğunda hipotansif semptomlar ile bağlantılı olmasa da daha fazla olmuştur. Eş zamanlı olarak antihipertansif ilaçları almakta olan hastalarda tadalafil 20 mg,

kan basıncında bir düşüşü indükleyebilmektedir ki (alfa-blokörler haricinde - aşağı bölüme bakınız), bu da genelde, çok düşük seviyededir ve klinik olarak önemsizdir. Faz 3 klinik çalışma verilerinin analizi, tadalafili antihipertansif ilaçlar ile ya da tek başına alan hastalardaki advers etkiler arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir. Ancak hastalara, antihipertansif ilaçlarla birlikte tedavi edildikleri zaman, kan basıncında olası bir düşüş olabileceğine dair uygun klinik tavsiye verilmelidir.

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

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

Alkol konsantrasyonları (ortalama maksimum kan konsantrasyonu %0.08), tadalafil ile eş zamanlı uygulamadan etkilenmemiştir. Buna ilaveten, alkol ile eş zamanlı uygulamadan 3 saat sonra tadalafil konsantrasyonlarında hiçbir değişim görülmemiştir. Alkol, alkol absorpsiyonunu maksimize edecek şekilde verilmiştir (gece alkol alımından 2 saat sonrasına kadar yemek yemeden). Tadalafil (20 mg), alkolün sebep olduğu ortalama kan basıncındaki düşüşü artırmamıştır (0.7 g/kg ya da yaklaşık 80 kg ağırlığındaki bir erkekte, %40'lık alkol'den [votka] 180 ml); fakat bazı gönüllülerde, postürel baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir. Tadalafil daha düşük alkol dozları (0.6 g/kg) ile uygulandığı zaman, hipotansiyon gözlenmemiştir ve baş dönmesi, tek başına alkol alımındaki ile benzer sıklıkta meydana gelmiştir. Alkolün, kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi tadalafil (10 mg) ile artmamıştır.

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

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 10 mg tadalafil, seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ile uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim olmamıştır. Görülen tek farmakodinamik etki, nabızdaki küçük artıştır (3.5 bpm). Her ne kadar bu etki

küçük olsa da ve bu çalışmada klinik olarak anlamlılığı olmasa da, her iki ilaç birlikte kullanılırken bu durumun dikkate alınması gerekir.

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

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

Tadalafil, asetil salisilik asitten kaynaklanan kanama zamanındaki uzamaya etki etmemiştir. Antidiyabetik bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Dapoksetin ile yalnızca erişkin popülasyonda etkileşim çalışması yapılmıştır. Tadalafil ile özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

TADA PLUS'ın kadınlarda kullanım endikasyonu bulunmamaktadır.

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Dapoksetin ve tadalafilin hamile kadınlar üzerinde çalışılmış yeterli ve tamamen kontrollü çalışması bulunmamaktadır.

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 (bkz Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Dapoksetinin kullanıldığı klinik çalışmalarda hastaların eşlerinde gözlenen kısıtlı sayıdaki gebeliklerden elde edilen veriler, dapoksetin kullanımının gebelik ya da fetüs/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisine işaret etmemektedir.

Gebelik sırasında tadalafil maruziyeti ile ilgili hiç bir klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt veya indirekt zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Dapoksetin ya da metabolitlerinin insan sütüyle salgılanıp salgılanmadıkları bilinmemektedir.

Mevcut hayvan farmakodinamik/toksikoloji verilerine göre, tadalafil süte geçmektedir. Anne sütü ile beslenen çocuk için potansiyel risk göz ardı edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dapoksetin ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme yeteneği, fertilite ya da üreme organları üzerinde bir etki görülmemiş ve embriyotoksisite ya da fetotoksisiteye işaret eden herhangi bir advers işarete rastlanmamıştır.

Tadalafil kullanılarak 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

Dapoksetinin kullanıldığı klinik çalışmalarda sersemlik hali, dikkatte bozulma, senkop, görmeye bulanıklık ve somnolans bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar senkop ya da diğer merkezi sinir sistemiyle ilgili etkiler oluştuğunda, aralarında araç ve tehlikeli makinelerin kullanımının da bulunduğu hasar oluşturabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Alkolün TADA PLUS ile birlikte alınması durumunda etkileri artabildiğinden, hastalar alkolle birlikte TADA PLUS kullanıyorlarsa, araç ve makine kullanım yeteneklerinin azalabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Tadalafilin araç ve makine kullanımını üzerindeki etkileri için hiç bir çalışma yapılmamıştır. Her ne kadar klinik çalışmaların plasebo ve tadalafil kollarındaki baş dönmesi vakalarının sıklığı benzer olsa da, hastalar, araç ya da makine kullanımından önce TADA PLUS'a nasıl bir tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Dapoksetin

Klinik çalışma verileri:

Dapoksetinin güvenilirliği çift kör, plasebo kontrollü beş çalışmada, prematür ejakülasyonu olan 4224 hastada araştırılmıştır. Çalışmalara katılan 4224 denegin 1616'sına 30 mg dozunda dapoksetin gerektilçe ve 2608'ine 60 mg dozunda dapoksetin gerektilçe veya günde tek doz olarak uygulanmıştır.

Klinik çalışmalarda bilinç kaybı ile karakterize senkop bildirilmiş ve ilaçla ilgili olarak değerlendirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu dozun uygulanmasından sonraki ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra ya da klinikte çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevra uygulanması ve kan basıncının ölçümü gibi) oluşmuştur. Senkop öncesi sıklıkla prodromal semptomlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar sırasında en sık rapor edilen advers ilaç reaksiyonları (\geq %5) baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, diyare, insomnia ve halsizlikti. İlacın kesilmesine neden olan advers olaylardan en sık görülenleri bulantı (dapoksetin ile tedavi alanların %2.2'sinde) ve baş dönmesi (dapoksetin ile tedavi alanların %1.2'sinde) idi.

Klinik çalışmalarda dapoksetin tedavisi uygulananların \geq %1'inde bildirilen advers ilaç reaksiyonları, aşağıda listelenmiştir.

Tadalafil

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

Aşağıda, ruhsatlandırma için yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ilişki öncesi kullanılan tadalafil veya günlük doz ile tedavi edilen hastalarda raporlanan istenmeyen etkiler listelenmiştir. Liste aynı zamanda, ilişki öncesi tadalafil kullanan hastalarda pazarlama sonrasında raporlanan istenmeyen etkileri de kapsamaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: 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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia (uykunun ortasındaki ve başlangıcındaki insomnia da dahil), anksiyete, sinirlilik (ajitasyon ve huzursuzluk da dahil), libido azalması (libido kaybı da dahil), depresyon (depresif mizaç da dahil), apati (umursamazlık hali de dahil), anormal rüya (kabus da dahil)

Yaygın olmayan: Öforik mizaç, mizaç değişikliği, konfüzyonel durum, uyku bozukluğu, dış gıcırdatma, dezoryantasyon, hipervijilans, anormal düşünce

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi (postural ve egzersize bağlı baş dönmesi de dahil), baş ağrısı

Yaygın: Uykuya meyil (hipersomnia ve ani uyku bastırması da dahil), tremor, dikkat bozukluğu, parestezi

Yaygın olmayan: Bilinç baskılanması (sedasyon da dahil), tat bozukluğu, letarji, senkop (vazovagal senkop da dahil), akatizi

Seyrek: İnme¹ (hemorajik olaylar dahil), geçici iskemik ataklar¹, migren³, nöbetler, geçici amnezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede bulanıklık (görsel rahatsızlıklar da dahil)

Yaygın olmayan: Midriyazis, gözde ağrı hissi

Seyrek: Görme alanı bozukluğu, göz kapaklarında şişme, konjunktival hiperemi, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)³, retinal vasküler oklüzyon³

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Çınlama

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Ani işitme kaybı²

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi (kalp hızında artış da dahil), sinüs bradikardisi, sinüs arresti, palpasyonlar

Seyrek: Miyokard infarktüsü, stabil olmayan angina pectoris³, ventriküler aritmi³

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kan basıncı artışı (diyastolik kan basıncında artış ve ortostatik kan basıncında artış da dahil), yüzde kızarma

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Sinüs konjesyonu, esneme, nazal konjesyon

Seyrek: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare (acil defekasyon ihtiyacı da dahil), karın ağrısı (üst karında ağrı, midede rahatsızlık hissi, karında rahatsızlık hissi ve epigastrik rahatsızlık hissi de dahil), ağız kuruluğu, kusma, dispepsi, flatulans, kabızlık, karında distansiyon

Yaygın olmayan: Gastro-özofageal reflü

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidrozis (terleme)

Yaygın olmayan: Kaşıntı, soğuk terleme, döküntü

Seyrek: Ürtiker, Stevens-Johnson sendromu³, ekfoliyatif dermatit³

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Ejakülasyonun gerçekleşmemesi, erkek orgazm bozukluğu (psikiyatrik hastalıklar bölümünden üreme sistemi ve meme hastalıklarına alınan anorgazmi de dahil), erkek genital organ parestezisi

Seyrek: Uzamış ereksiyon, priapizm³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, irritabilite

Yaygın olmayan: Asteni, anormal hissetme, sıcak hissetme, gergin hissetme, içkili hissetme, göğüs arısı

Seyrek: Yüzde ödem³, Ani kardiyak ölüm^{1,3}

(¹) Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu, daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (Bkz. Bölüm 4.4).

(²) İşitmede ani azalma veya kayıp, tadalafil dahil olmak üzere tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanıldığı pazarlama sonrası ve klinik araştırmaların çok azında bildirilmiştir.

(³) Pazarlama sonrası sürveyansta bildirilen advers reaksiyonlar, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.

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.

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dapoksetinin kullanıldığı klinik çalışmalarda doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Dapoksetin ile gerçekleştirilen bir klinik farmakoloji çalışmasında, 240 mg'a kadar olan günlük dozlarda (3 saat arayla verilen iki 120 mg'lık doz) beklenmeyen bir advers olaya rastlanmamıştır. Genel olarak, SSRI ilaçlarla olan doz aşımı belirtileri somnolans, bulantı-kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, taşikardi, tremor, ajitasyon ve baş dönmesi gibi serotonin tarafından oluşturulan advers reaksiyonlardan ibarettir.

Dapoksetinin doz aşımı durumunda, gerektiği ölçüde standart destekleyici önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır. Dapoksetin hidroklorürün proteinlere yüksek oranda bağlanma özelliği ve büyük bir dağılım hacmi olması nedeniyle, doz aşımı durumunda zorlu diürez, diyaliz,

hemoperfüzyon ve kan değişimi gibi yöntemlerin faydalı olması olası değildir. Dapoksetinin bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

Tadalafil, sağlıklı gönüllülere 500 mg'a kadar tek doz ve hastalara 100 mg'a kadar çoklu günlük dozlar şeklinde verilmiştir. Advers olaylar, düşük dozlarda görülenlerle benzerdir.

Tadalafilin doz aşımında, gerektiği şekilde standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Ürolojikler (Antispazmodikler Dahil)

ATC kodu: G04B

Dapoksetin

Etki mekanizması:

Dapoksetinin prematür ejakülasyondaki etkisinin, nöronlardaki serotonin geri alımının inhibisyonu ardından nörotransmitterin presinaptik ve postsinaptik reseptörlerde etkisinin potensiyalize olması yoluyla olduğuna inanılmaktadır.

İnsanlarda ejakülasyon esas olarak sempatik sinir sistemince yönetilmektedir. Ejakülasyon yolağı, başlangıç olarak beyindeki bir dizi nükleusun (medial preoptik ve paraventriküler nükleuslar) etkisi altındaki beyin sapı tarafından yönetilen ve bir spinal refleks merkezinden orijin alır. Sıçanlarda dapoksetin ejakülatuar dışarı fırlatma refleksini, bu etki için gerekli beyin yapısı olan supraspinal seviyedeki lateral paragigantoseleüler nükleus (LPGi) üzerinde etki ederek inhibe eder. Seminal vezikülleri, vas deferensi, prostatı, bulboüretal kasları ve mesane boynunu innerve eden postgangliyonik sempatik lifler, bu yapıların koordineli bir şekilde kasılmasını sağlayarak ejakülasyonun oluşmasını sağlar. Dapoksetin sıçanlarda bu ejakülatuar refleksi modüle ederek, pudental motor nöron refleks deşarj (PMRD) latensinde uzama ve PMRD süresinde bir azalmaya neden olur.

Klinik çalışmalar:

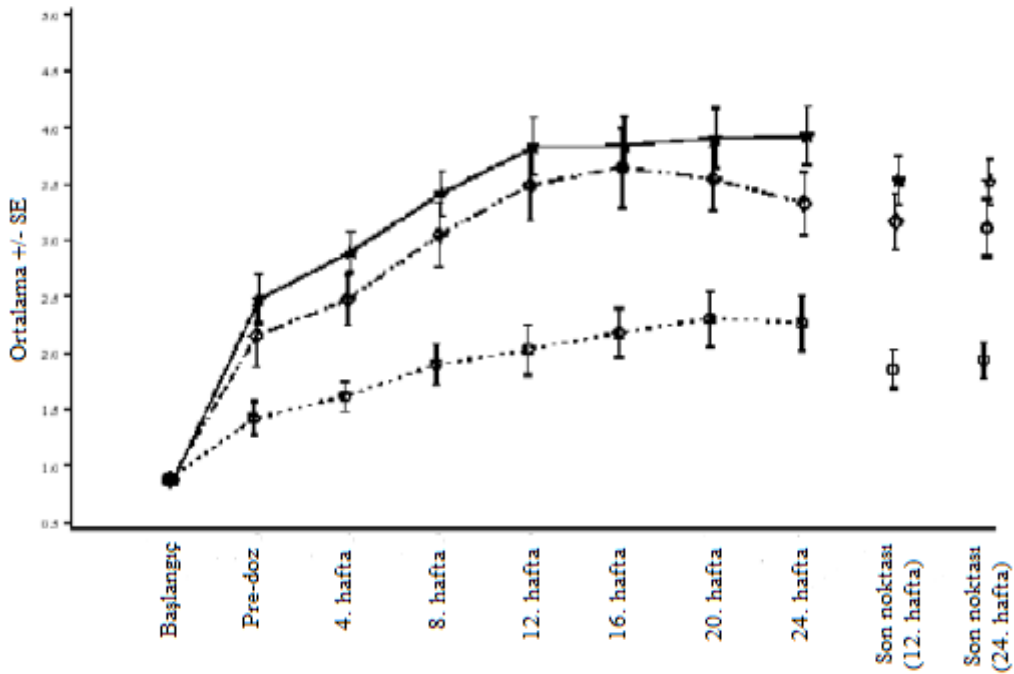
Dapoksetinin prematür ejakülasyonun tedavisindeki etkinliği, toplam 6081 deneğin randomize edildiği çift kör, plasebo kontrollü beş klinik çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilenler 18 yaş ve üzerindedir; çalışmaya alınmadan önceki 6 aylık dönemdeki cinsel ilişki deneyimlerinin çoğunda bir prematür ejakülasyon hikayesi bulunuyordu. Ek olarak beş çalışmadan dördünde, çalışma başlangıcı döneminde cinsel birleşme deneyimlerinin en az %75'inde intravajinal ejakülasyon gecikme (latens) süresi (IELT; vajinal penetrasyondan,

intravajinal ejakülasyona kadar geçen süre) 2 dakika veya daha kısaydı. Erektile disfonksiyon dahil diğer cinsel bozuklukların olduğu bireyler ya da prematür ejakülasyon nedeniyle diğer farmakoterapi formlarını kullananlar, çalışmalara dahil edilmemiştir.

Beş çalışmanın dördünde primer sonlanma noktası olan ortalama IELT, her bir cinsel birleşme epizodunda saat durdurma yöntemiyle ölçülmüştür.

Tüm randomize çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Örnek olarak en uzun tedavi süresinin (24 hafta) olduğu çalışmada, 385'i plasebo, 388'i gerektiğinde 30 mg dapoksetin alacak şekilde ve 389'u gerektiğinde 60 mg dapoksetin alacak şekilde toplam 1162 kişi randomize edilmiştir. Şekil 1'de tüm tedavi gruplarının çalışma başlangıcında ve sonundaki ortalama IELT'leri görülmektedir. Yirmi dördüncü haftadaki sonlanma noktasında, ortalama IELT'deki artışlar, her iki dapoksetin grubunda da plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p < 0.001$).

IELT'de uzamanın boyutu, başlangıçtaki IELT ile ilişkili ve bireyler arasında değişken bulunmuştur. Dapoksetin tedavisinin klinikle ilişkisi, aşağıda hastalar tarafından bildirilen yanıt oranlarıyla açıklanmaktadır.



Şekil 1: Zamana göre ortalama (+/- SE) IELT (dk)- Çalışma R096769-PRE-3001

	Şekil 1'deki her bir vizit için örnek sayısı (N)									
	Başlangıç	Pre- doz	Hf 4	Hf 8	Hf 12	Hf 16	Hf 20	Hf 24	Son noktası Hf 12	Son noktası Hf 24
Plasebo	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg PRN	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg PRN	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

Tedavi grubu: ---o PLASEBO ---◇ DPX 30 mg gerektiğinde ---★DPX 60 mg gerektiğinde Sonlanma noktası (Tedavinin 12'inci haftası) = ileriye doğru taşınan 12'inci hafta sonlanma noktası (Tedavinin 24'üncü haftası) = 24'üncü haftaya LPOCF

LPOCF ileriye doğru taşınan en sonuncu başlangıç sonrası gözlemdir. Hf= hafta

Her iki dapoksetin grubunda yer alanların, plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlasında, 4'üncü haftadan başlayarak 24. haftaya kadar (24. hafta dahil) daha iyi yanıt alınmıştır (Çalışmanın 16. haftasında dapoksetin 30 mg grubuyla plasebo grubu için $p = 0.003$, diğer tüm karşılaştırmalar için $p \leq 0.001$). Bireylerdeki sıkıntıda (streste) anlamlı bir azalma ve hastaların cinsel birleşmeden memnuniyetinde anlamlı bir artış da gözlenmiştir. Kilit ikincil sonlanma noktaları olan 12. ve 24. haftalardaki düzelmeler, Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Kilit ikincil sonlanma kriterlerinde düzelme görülen hastaların yüzdesi. Çalışma R096769-PRE-3001

Kilit ikincil sonlanma noktası (LPOCF*)	Plasebo, %	Dapoksetin 30 mg, %	Dapoksetin 60 mg, %
Tedavi Yanıt Bileşkesi (kontrolde 2 ya da daha fazla artış, sıkıntıda (streste) 1 ya da daha fazla azalma)	(n=346)	(n=359)	(n=353)
Hafta 12	12.1	27.3*	34.0*
Hafta 24	13.0	25.3*	37.1*
Sıkıntıda (streste) 1 ya da daha fazla azalma	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Hafta 12	46.1	63.1*	65.4*
Hafta 24	47.8	60.0*	68.6*
Memnuniyette 1 ya da daha fazla artış	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Hafta 12	31.7	51.3*	56.1*
Hafta 24	35.7	48.5*	55.8*

* Dapoksetinin plaseboyla karşılaştırılmasında p değeri < 0.001 . LPOCF ileriye doğru taşınan en sonuncu başlangıç sonrası gözlemdir.

Klinik çalışmalarda, aralarında hastaların kendi durumlarını değerlendirmesi için sıklıkla kullanılan durumdaki değişikliğin klinik genel izlenimi (CGIC)'in de bulunduğu, diğer ikincil

hasta tarafından bildirilen sonuçlara ait ikincil sonlanma noktaları da (PRO) değerlendirilmiştir. Hastalardan çalışmanın başlangıcından itibaren prematür ejakülasyonlarını, “daha fazla iyileşme”den “daha fazla kötüleşme”ye değişen aralıkta karşılaştırmaları istenmiştir. CGIC için sonlanma noktalarında plaseboya göre anlamlılık derecesinde nominal anlamlılık 0.05 düzeyinde olacak şekilde (2-yönlü) istatistiksel olarak önemli düzelme görülmüştür. Tablo 2’de, yukarıdaki çalışmanın sonunda elde edilen CGIC sonuçları tedavi grubuna göre verilmektedir.

Tablo 2: Çalışma Sonlanma Noktasında (LPOCF*) Durumdaki Değişikliğin Klinik Genel İzleniminin Sonuçları. Çalışma R096769-PRE-3001

	Plasebo n (%)	Dapoksetin 30 mg n (%)	Dapoksetin 60 mg n (%)
Daha fazla kötüleşme	6 (%1.7)	3 (%0.8)	3 (%0.9)
Kötüleşme	10 (% 1.9)	5 (%1.4)	1 (%0.3)
Hafifçe kötüleşme	12 (%3.5)	5 (%1.4)	14 (%4.0)
Değişiklik yok	208 (%59.9)	139 (%38.7)	79 (%22.4)
Hafifçe iyileşme	57 (%16.4)	97 (%27.0)	117 (%33.2)
İyileşme	41 (%11.8)	74 (%20.6)	96 (%27.3)
Daha fazla iyileşme	13 (%3.7)	36 (%10.0)	42 (%11.9)
Toplam	347 (%100)	359 (%100)	352 (%100)

* LPOCF ileriye doğru taşınan son başlangıç-sonu gözlemdir.

Prematür ejakülasyonun tedavisi için kronik günlük kullanımda ve gerektiğinde kullanılan dapoksetin 60 mg’ın geri çekilme etkileri, 1238 deneğin randomize edildiği plasebo kontrollü, çift kör ve paralel gruplu bir çalışmayla değerlendirilmiştir.

Plasebo ya da 60 mg dapoksetin tedavisini 62 gün boyunca ya günde bir defada ya da gerektiğinde almaya müteakip hastalar, 7 günlük bir dönem daha geri çekilmeyle ilgili değerlendirmeler için izlenmiştir. Tedavinin aniden kesilmesine bağlı geri çekilme etkileri, serotonin geri alım inhibitör tedavisine son verilmesiyle ilişkili semptom ve bulguların klinisyen tarafından puanlandığı bir araç olan “İlacı Bırakmayla Ortaya Çıkan Bulgu ve Semptomlar (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms; DESS)” kullanılarak değerlendirilmiştir. Her hasta için, çalışmanın 63. gününden 70. gününe kadar olan haftalık DESS skorunda en az 4 puanlık bir artış olması, ilacı bırakmayla ilişkili sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, dapoksetin tedavisinin aniden kesilmesiyle, ilacın kesilme (geri çekilme) sendromu ile ilişkisine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. DESS skorlarına

dayanan ilacı kesme sendromunun oluşmamasıyla uyumlu olacak şekilde, advers olaylarla ilgili veriler de geri çekilmeyle ilgili düşük korelasyon sergilemiştir. İlacın gerektiğinde 30 ve 60 mg dozlarında kullanıldığı 24 haftalık ilaçlı dönemi takiben geri çekilmenin değerlendirildiği 1 haftalık ilaçsız bir dönemden oluşan ikinci bir çift kör klinik çalışmada da, benzer sonuçlar görülmüştür.

Tadalafil

Etki mekanizması

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

In 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.

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

Plasebo alan gönüllülerle kıyaslandığında, tadalafil uygulanan sağlıklı gönüllülerin sırt üstü yatar pozisyonda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 1.6/0.8 mm Hg) ve ayakta ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama

maksimum azalma sırasıyla 0.2/4.6 mm Hg) belirgin bir fark olmazken, nabızda da anlamlı değişim olmamıştır.

Tadalafilin görme üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Farnsworth-Munsell 100-hue testi kullanılarak renk ayırımında (mavi/yeşil) bir bozukluk olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6'ya afinitesinin düşük olması ile uyumludur. Tüm klinik çalışmalarda, renk görme değişiklikleri ile ilgili raporlar çok seyrek ($< \%0.1$).

Günlük olarak uygulanan 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 folikül stimüle edici hormonlar gibi diğer parametrelerdeki değişimler ile ilişkili değildir.

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

Spinal kord hasarlı ve erektil disfonksiyonlu 186 hasta (142 tadalafil, 44 plasebo) ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %17 iken, tadalafil 10 mg veya 20 mg ile tedavi edilen hastalarda tadalafil erektil fonksiyonu %48 oranında anlamlı derecede iyileştirmiştir (ilişki öncesi esnek doz).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dapoksetin

Genel özellikler

Dapoksetin oral uygulama sonrası hızla emilir, hemen tümüyle plazma proteinlerine bağlı olarak hızlı bir dağılıma uğrar, karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri tarafından metabolize edildikten sonra, idrarla konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir. Eliminasyonu hızlıdır ve oral yoldan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrü 19.3 saattir.

Emilim:

Dapoksetin oral uygulama sonrası, tabletin alınmasından sonra yaklaşık 1 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılacak şekilde hızla emilir. Mutlak biyoyararlanımı %42'dir (%15 ile %76 arasında; bireyler arası farklılık %38 ve bireyin kendi içindeki farklılık %14 olacak şekilde). Aç karına alınan 30 ve 60 mg'lık tek oral dozlardan sonra, dapoksetinin 1.01 saat ve 1.27 saatteki maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla 297 ng/ml ve 498 ng/ml olmuştur.

Yağ oranı yüksek yemekle birlikte alınması dapoksetinin pik plazma konsantrasyonunu orta derecede (%10) azaltmış, EAA düzeyini orta derecede (%12) arttırmış ve plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanını hafifçe uzatmıştır; buna rağmen, yağ oranı yüksek yemek tüketimiyle emilen miktarda bir değişiklik olmamıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir. Dapoksetin yemeklerle birlikte ya da yemek haricinde alınabilir.

Dağılım:

İn vitro koşullarda dapoksetinin %99'dan fazlası insan serum proteinlerine bağlıdır. Dapoksetin 162 litrelik bir ortalama kararlı düzey dağılım hacmiyle hızlı bir dağılıma uğrar. İnsanda intravenöz uygulamayı takiben dapoksetinin tahmin edilen ortalama başlangıç, orta ve terminal yarı ömrü sırasıyla 0.10, 2.19 ve 19.3 saattir.

Biyotransformasyon:

Yapılan *in vitro* çalışmalar dapoksetinin esas olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono-oksijenaz (FMO-1) olmak üzere karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri ile metabolize olduğu göstermiştir. ¹⁴C-dapoksetin metabolizmasını incelemek için dizayn edilmiş bir klinik çalışmada, dapoksetin oral yoldan uygulama sonrasında N-oksidasyon, N-demetilasyon, naftil hidrosilasyon, glukuronidasyon ve sülfatlanma şeklinde metabolize

olmuştur. Oral uygulama sonrası presistemik ilk geçiş etkisine işaret eden kanıtlar bulunmaktadır.

İntakt dapoksetin ve dapoksetin-N-oksit plazmada dolaşan majör maddeler olarak bulunmuştur. Dapoksetin-N-oksit metabolitinin dapoksetinin etkisine anlamlı bir katkısının olmadığını gösterecek şekilde bir seri *in vitro* bağlanma ve taşınma çalışması, bu metabolitin aktif olmadığını göstermiştir.

Diğer metabolitler arasında dolaşımdaki tıbbi ilaçla ilişkili maddelerin %3'ünden azını oluşturan desmetildapoksetin ile didesmetildapoksetin bulunmaktadır. *İn vitro* bağlanma çalışmalarında, desmetildapoksetinin dapoksetinle eşit potense sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak desmetildapoksetinin plazmadaki toplam ve serbest (C_{maks}) düzeyleri sırasıyla ana ilacın %3-5 ve %20-25'i olarak tahmin edildiğinden, bu metabolitin toplam etkiye katkısı sınırlı olarak kabul edilir.

60 mg dapoksetin kullanılan bir tek doz klinik farmakoloji çalışmasında, CYP2D6 enzimi açısından zayıf metabolize edicilerdeki plazma düzeyleri, yoğun metabolize edicilerdekenden daha yüksek olarak bulunmuştur (C_{maks} düzeyleri yaklaşık %31, EAA_{inf} düzeyleri ise yaklaşık %36 daha yüksek).

CYP2D6 metabolizma yolağının durumunu belirlemek açısından gerçekleştirilen çoklu dozlu iki Faz 3 çalışmaya toplam 120 zayıf metabolize ediciyle, 1598 yoğun metabolize edici dahil edilmiş ve dapoksetin ile tedavi uygulanmıştır. Zayıf ve yoğun metabolize ediciler arasında, etkinlik ve güvenilirlik açısından genel olarak bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca, prematür ejakülasyonu olan hastalarla sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik açıdan da bir fark gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Dapoksetin esas olarak idrarla, konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir; idrarda değişmeden atılan aktif madde tespit edilememiştir. Dozlamadan 24 saat sonra tespit edilen düşük dozların da (pikin %5'inden daha düşük) gösterdiği gibi, dapoksetinin eliminasyonu hızlıdır. Günlük dozlamayı takiben dapoksetin minimal düzeyde birikir. Oral uygulanma sonrası terminal yarılanma ömrü 19.3 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Konu ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Irk:

Tek doz 60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen bir klinik farmakolojik analizde beyaz, siyah, İspanyol asıllı ve Asya kökenli ırklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Japon ırkından ve beyaz ırktan hastalarda farmakokinetik özelliklerin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada dapoksetinin plazma düzeyleri, Japon ırkından olan hastalarda, bu ırktaki hastaların vücut ağırlığının daha az olmasına bağlı olarak %10 ile %20 daha yüksek olarak bulunmuştur (EAA ve maksimum konsantrasyonlar). İlaça çok düşük miktarda daha fazla maruz kalmanın anlamlı bir klinik etkisi beklenmemektedir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen tek doz klinik farmakoloji çalışmasının analizi, sağlıklı yaşlı erkeklerle sağlıklı genç erişkin erkekler arasında farmakokinetik parametreler (C_{maks} , EAA_{inf} , T_{maks}) açısından bir farklılık göstermemiştir.

Böbrek yetmezliği:

60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen tek doz klinik farmakoloji çalışmasında hafif (kreatinin klerensi 50 ile 80 ml/dakika), orta (kreatinin klerensi 30 ile <50 ml/dakika) ve şiddetli (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi ve dapoksetinin C_{maks} veya EAA_{inf} değerleri arasında bir korelasyon görülmemiştir. Bu hastaların tamamında, 3-4 gün boyunca idrarda sadece küçük bir oranda (< %1) dapoksetin elde edilmiştir.

Böbrek işlevlerinin hafif veya orta derecede bozulduğu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak kullanımda dikkatli olunması önerilir. Dapoksetinin renal diyalize gerek duyan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği hastalarındaki veriler sınırlıdır. Ağır böbrek yetmezliği hastalarının ilaca maruziyet halinde düşük tolerabilite ya da çok farklı tepkiler gösterme potansiyelleri olabilir; bu nedenle dapoksetinin ağır böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Dapoksetin karaciğerde yoğun olarak metabolize edilir. 60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen bir tek doz klinik farmakoloji çalışmasında, dapoksetinin doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}), hafif, orta derecede ve ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıflamasına göre sınıf A, B ve C) olan hastalarda %23 ile %67 kadar azalmıştır. Proteinlere

bağlanmaya göre düzeltildiğinde, C_{maks} düzeylerindeki azalma %4 ile %44 arasında olmuştur. Desmetildapoksetin metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları %7 ile %43 arasında azalmıştır.

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlamasına gerek yoktur; ancak tekrarlayan alımlardan sonra dapoksetin ve desmetildapoksetine maruziyet (EAA) belirli ölçülerde arttığından, orta derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilir. Ağır karaciğer yetmezliği durumunda dapoksetine maruziyet önemli derecelerde arttığından, ağır karaciğer yetmezliği durumunda (Child-Pugh sınıflamasına göre sınıf C) önerilmez.

Tadalafil

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 tadalafil 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 tadalafilden en az 13,000 kat daha az etkilidir. Dolayısıyla, tespit edilen metabolit konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmez.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil için ortalama oral klerens 2.5 L/sa ve ortalama yarı ömür 17.5 saattir. Tadalafil esas olarak inaktif metabolitler halinde, büyük ölçüde dışkıyla (dozun yaklaşık % 61'i) ve daha az oranda idrarla (dozun yaklaşık % 36'sı) atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllülerde tadalafil farmakokinetiği, zaman ve doz yönünden lineerdir. 2.5 ila 20 mg doz aralığında maruziyet (EAA), doz ile orantısal olarak artmaktadır. Günde tek doz uygulamasından sonraki 5 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Erektile disfonksiyona sahip hastalarda, popülasyon yaklaşımı ile belirlenen farmakokinetik, erektil disfonksiyona sahip olmayan gönüllülerdeki farmakokinetik ile benzerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Böbrek yetmezliği:

Tek-doz tadalafil (5-20 mg) kullanılarak gerçekleştirilen klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif (kreatinin klerensi 51 ila 80 ml/dak) veya orta ciddiyette (kreatinin klerensi 31 ila 50 ml/dak) böbrek bozukluğu bulunan gönüllülerde ve son-aşama böbrek hastalığı olan diyalize giren gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA), yaklaşık iki katına çıkmıştır. Hemodiyaliz hastalarında C_{maks} 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. Eğer tadalafil reçete edilmişse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Diyabetli hastalar:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dapoksetin

Güvenilirlik, farmakoloji, tekrar-doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesini değerlendiren konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlara yönelik özel bir risk olmadığını göstermektedir.

Dapoksetin, Maksimum Önerilen İnsan Dozunun (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) 60 mg olduğu göz önünde tutularak erkeklere verilen mutata dozun yaklaşık iki katı maruziyet (EAA) sağlayan 225 mg/kg/gün dozlarına kadar olan dozlarda ve yaklaşık iki yıl süreyle sıçanlarda kullanıldığında, karsinojen bir etki oluşturmamıştır. Dapoksetin aynı zamanda uygulanabilecek en yüksek doz olan 6 ay süreyle 100 mg/kg ve 4 ay süreyle 200 mg/kg dozunda uygulandığında, Tg.rasH2 farelerinde tümör oluşumuna neden olmamıştır.

Transjenik farelere 6 ay süreyle 375, 750 ya da 1500 mg/kg/gün dozlarında günlük topikal uygulama sonrasında, 750 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozlarda bazı tümör promoter aktiviteler (uygulama bölgesinde papillomlar) gözlenmiştir. Dapoksetin ve insanlardaki majör metabolitlerinin EAA değeri olarak ölçülen sistemik tıbbi ürün maruziyeti, Maksimum Önerilen İnsan Dozu (MRHD) olan 60 mg'lık maruziyetin yaklaşık 1-2 katı kadardır. Bu topikal maruziyet modelinin, oral yoldan alınan tıbbi ürünlerle ilişkisi bilinmemektedir.

Dapoksetin ve insandaki majör metaboliti, *in vitro* bakteriyel Ames testinde ya da fare lenfoma hücrelerinde yapılan ileri mutasyon testinde mutajenik bir etki oluşturmamıştır.

Dapoksetin Çin hamsteri over hücresinde yapılan *in vitro* kromozomal aberasyon testinde ya da *in vivo* fare mikronukleus testinde klastojenik etkilere neden olmamıştır.

İki yıllık sıçan karsinojenite çalışmasına dayanan veriler, 6 aylık Tg.rasH2 karsinojenite çalışması ve genetik toksikoloji çalışmalarından elde edilen verilere göre, dapoksetinin karsinojenisite riski bulunması beklenmemektedir.

Erkek ve dişi sıçanlarda fertilitte, üreme performansı ya da üreme organ morfolojisi üzerinde bir etki görülmemiş ve sıçan veya tavşanlarda embriyotoksosite ya da fetotoksositeye işaret eden herhangi advers bir bulguya rastlanmamıştır.

Tadalafil

Klinik olmayan veriler, güvenilirlik 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 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 25 mg/kg (tek bir 20 mg'lık doz verilen insanlardaki maruziyetin en az 3 katı fazla maruziyetle [3.7-18.6 aralığı] sonuçlanacak şekilde) ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat DC

Kroskarmelloz sodyum

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Kaplama maddesi:

Opadry II 85F205040 Blue

- Titanyum dioksit (E 171)
- Polietilen glikol
- Polivinil alkol
- Talk
- FD&C Mavi No. 1 Alüminyum Lak (E 133)
- Sarı demir oksit (E172 iii)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

TADA PLUS, 4 ve 8 tablet içeren PVC / PVDC ŐEFFAF/ ALÜMİNYUM FOLYO ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ő.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpařa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/669

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ