

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exerdyja, 5 mg, tabletki powlekane

Exerdyja, 10 mg, tabletki powlekane

Exerdyja, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Exerdyja 5 mg: każda tabletki zawiera 5 mg tadalafilu.

Exerdyja 10 mg: każda tabletki zawiera 10 mg tadalafilu.

Exerdyja 20 mg: każda tabletki zawiera 20 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 63,875 mg (i odpowiednio 127,75 mg lub 255,50 mg) laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Exerdyja 5 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm.

Exerdyja 10 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po jednej stronie, druga strona tabletki o gładkiej powierzchni; średnica 8 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Exerdyja 20 mg: żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z linią podziału po obu stronach; długość 15 mm, szerokość 6 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń wzrodu u dorosłych mężczyzn.
Aby tadalafil działał skutecznie, konieczna jest stymulacja seksualna.
Produkt Exerdyja nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni

Na ogół dawką zalecaną jest 10 mg przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. U pacjentów, u których tadalafil w dawce 10 mg nie jest wystarczająco skuteczny, można spróbować zastosować dawkę 20 mg. Lek można zażyć co najmniej 30 minut przed aktywnością seksualną.

Maksymalna częstotliwość dawkowania wynosi raz na dobę.

Tadalafil w dawce 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną i nie jest zalecany do ciągłego, codziennego podawania.

U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie tadalafilu (tj. co najmniej dwa razy w tygodniu), schemat podawania raz na dobę najmniejszych dawek leku Exerdyja może być uznany za odpowiedni, w zależności od wyboru pacjenta i oceny lekarza.

U tych pacjentów dawką zalecaną jest 5 mg przyjmowane raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę (tabletki 2,5 mg są dostępne w sprzedaży).

Należy okresowo oceniać celowość stałego stosowania schematu dawkowania raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Mężczyźni z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. U pacjentów ze znacznie nasilonymi zaburzeniami czynności nerek zalecaną dawką maksymalną jest 10 mg. Nie zaleca się podawania leku w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o znacznym nasileniu (Patrz punkt 4.4 i 5.2).

Mężczyźni z zaburzeniami czynności wątroby

Zalecaną dawką produktu Exerdyja jest 10 mg przyjmowane przed oczekiwaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o znacznym nasileniu (C w klasyfikacji ChildaPugha); lekarz przepisujący lek powinien starannie ocenić stosunek korzyści i ryzyka. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący lek powinien starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (Patrz punkty 4.4 i 5.2).

Mężczyźni chorzy na cukrzycę

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów chorych na cukrzycę.

Dzieci i młodzież

Produkt Exerdyja nie ma właściwego zastosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń wzroku.

Sposób podawania

Produkt Exerdyja jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 5 mg, 10 mg i 20 mg, przeznaczonych do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila działanie hipotensyjne azotanów. Uważa się, że efekt ten jest wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak metaboliczny tlenek azotu/cGMP. Dlatego podawanie produktu Exerdyja jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (Patrz punkt 4.5).

Produktu Exerdyja nie wolno stosować u mężczyzn z chorobami serca, u których aktywność seksualna nie jest wskazana. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko zaburzeń czynności serca w związku z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Następujące grupy pacjentów z chorobami sercowonaczyniowymi nie były uwzględnione w próbach klinicznych, dlatego stosowanie tadalafilu jest u nich przeciwwskazane:

- pacjenci, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni,
- pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub bólami dławicowymi występującymi podczas stosunku płciowego,
- pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowała niewydolność serca co najmniej 2 stopnia według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*),
- pacjenci z niekontrolowanymi zaburzeniami rytmu serca, niedociśnieniem (< 90/50 mm Hg) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,
- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przeżyli udar mózgu.

Produkt Exerdyja jest przeciwwskazany u pacjentów, u których nastąpiła utrata widzenia w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego (ang. *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), niezależnie od tego, czy było to związane czy nie z wcześniejszym narażeniem na działanie inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.4).

Skojarzone stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, ze stymulatorami cyklicznej guanylanowej, takimi jak riociguat, jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne powodowanie objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Exerdyja

Należy zebrać wywiad lekarski i przeprowadzić badanie przedmiotowe w celu rozpoznania zaburzeń wzroku i ustalenia możliwych przyczyn przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń wzroku lekarze powinni wziąć pod uwagę stan układu krążenia pacjentów, ponieważ aktywność seksualna wiąże się z pewnym stopniem ryzyka dla serca. Tadalafil rozszerza naczynia krwionośne, powodując niewielkie i przemijające spadki ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1), a ponadto nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Ocena zaburzeń wzroku powinna obejmować określenie ich potencjalnych przyczyn podstawowych i ustalenie odpowiedniej metody leczenia po przeprowadzeniu właściwej oceny medycznej. Nie wiadomo, czy tadalafil jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii nieoszczędzającej nerwów.

Układ krążenia

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i(lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym zawał mięśnia sercowego, nagły zgon sercowy, niestabilną dławicę piersiową, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające ataki niedokrwienne mózgu, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i tachykardię. U większości pacjentów, u których zanotowano te zdarzenia, występowały wcześniej czynniki ryzyka sercowonaczyniowego. Nie można jednak ustalić jednoznacznie, czy zdarzenia te były bezpośrednio związane z wymienionymi czynnikami ryzyka, z tadalafilami, aktywnością seksualną, czy z połączeniem powyższych lub innych czynników.

U pacjentów otrzymujących równocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil może spowodować spadek ciśnienia tętniczego. Rozpoczynając leczenie tadalafilami według schematu codziennej dawki raz na dobę, należy rozważyć ewentualną konieczność dostosowania dawek leków przeciwnadciśnieniowych.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory alfa₁adrenergiczne równoczesne podanie tadalafilu może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się skojarzonego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok

Opisywano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego (NAION), związane z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5. Pacjentom należy polecić, aby w przypadku nagłego wystąpienia zaburzeń widzenia przerwali stosowanie produktu Exerdy i natychmiast skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z uwagi na zwiększenie ekspozycji (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości przyspieszenia eliminacji leku za pomocą dializy, nie zaleca się stosowania produktu Exerdy w schemacie dawkowania raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C według klasyfikacji ChildaPugha). Nie przeprowadzono oceny stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku decyzji o zastosowaniu produktu Exerdy u pacjenta z zaburzeniami czynności wątroby lekarz przepisujący lek powinien starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

Pacjentom, u których występuje wzwód utrzymujący się przez 4 godziny lub dłużej, należy polecić, aby niezwłocznie zwrócili się po pomoc lekarską. W przypadku priapizmu brak natychmiastowego leczenia może skutkować uszkodzeniem tkanek prącia i trwałą impotencją.

Produkt Exerdy należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (takimi jak wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z chorobami, które mogą predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokomórkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Exerdy pacjentom przyjmującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itrakonazol i erytromycyna), ponieważ podczas równoczesnego stosowania wymienionych leków obserwowano zwiększenie ekspozycji (AUC) na tadalafil (patrz punkt 4.5).

Produkt Exerdy i inne metody leczenia zaburzeń wzwodu

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tadalafilu w skojarzeniu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń wzwodu. Pacjentom należy polecić, aby nie stosowali produktu Exerdy w połączeniu z innymi metodami leczenia.

Laktoza

Produkt Exerdy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono z zastosowaniem tadalafilu w dawce 10 mg i(lub) 20 mg, jak zaznaczono poniżej. W odniesieniu do badań, w których stosowano tylko dawkę 10 mg, nie można całkowicie wykluczyć występowania klinicznie istotnych interakcji w przypadku stosowania większych dawek tadalafilu.

Wpływ innych substancji na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Selektywny inhibitor CYP3A4, ketokonazol (200 mg/dobę), zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (10 mg) 2krotnie i C_{max} o 15% w porównaniu z odpowiednimi wartościami tych parametrów podczas stosowania samego tadalafilu w dawce 10 mg. Ketokonazol (400 mg/dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) 4krotnie i C_{max} o 22%. Inhibitor proteazy – rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 – zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) dwukrotnie, nie zmieniając wartości C_{max} .

Wprawdzie nie badano poszczególnych interakcji, ale inne inhibitory proteazy, takie jak sakwinawir, oraz inne inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol i sok grejpfrutowy, należy stosować ostrożnie w połączeniu z tadalafil, ponieważ mogą one zwiększać stężenia tadalafilu w osoczu (patrz punkt 4.4). Skutkiem tego może być zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych, wymienionych w punkcie 4.8.

Substancje transportujące

Rola substancji transportujących (na przykład glikoproteiny p) w dystrybucji tadalafilu nie jest znana. Możliwe są interakcje lekowe związane z hamującym wpływem na substancje transportujące.

Induktory cytochromu P450

Induktor CYP3A4, ryfampicyna, zmniejsza AUC tadalafilu o 88% w porównaniu z wartościami AUC dla tadalafilu podawanego w monoterapii w dawce 10 mg. Zmniejszenie ekspozycji może zmniejszać skuteczność tadalafilu, ale wielkość tego efektu nie jest znana. Inne induktory CYP3A4, takie jak fenobarbital, fenytoina i karbamazepina, również mogą zmniejszać stężenia tadalafilu w osoczu.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila działanie hipotensyjne azotanów. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie tadalafilu pacjentom przyjmującym organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3). W oparciu o wyniki badania klinicznego, w którym 150 uczestników otrzymywało tadalafil w dawce dobowej 20 mg przez 7 dni oraz 0,4 mg nitrogliceryny podjęzykowo o różnych godzinach, omawiane interakcje utrzymywały się przez ponad 24 godziny i były niewykrywalne po upływie 48 godzin od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego, jeśli u pacjenta otrzymującego tadalafil w dowolnej dawce (od 2,5 do 20 mg) ze względów medycznych, w sytuacji zagrożenia życia, konieczne jest zastosowanie azotanów, należy je podać dopiero po upływie 48 godzin od przyjęcia ostatniej dawki tadalafilu. W opisanych okolicznościach azotany można podawać jedynie pod ścisłym nadzorem lekarskim, odpowiednio monitorując czynność układu krążenia.

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym leki blokujące kanały wapniowe)

Równoczesne podawanie doksazosyny (w dawce 4 i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i 20 mg w dawce pojedynczej) w znaczącym stopniu zwiększa działanie hipotensyjne leku alfaadrenolitycznego. Działanie to utrzymuje się przez co najmniej 12 godzin i może powodować objawy, w tym omdlenia. Z tego względu nie zaleca się stosowania tych leków równocześnie (patrz punkt 4.4).

W badaniach interakcji przeprowadzonych z udziałem niewielkiej liczby zdrowych ochotników nie zanotowano powyższych działań w przypadku stosowania alfuzosyny lub tamsulozyny. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania tadalafilu u pacjentów leczonych jakimkolwiek lekiem alfaadrenolitycznym, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i stopniowo ją dostosowywać.

W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej oceniano możliwość nasilenia działania hipotensyjnego przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil. Badano najważniejsze grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, w tym leki blokujące kanały wapniowe (amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny – IKA (enalapryl), leki blokujące receptory betaadrenergiczne (metoprolol), tiazydowe leki moczopędne (bendrofluazyd) i leki blokujące receptor angiotensyny II (różne rodzaje i dawki leków stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z tiazydami, lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami blokującymi receptory betaadrenergiczne i(lub) lekami blokującymi receptory alfaadrenergiczne). Tadalafil (w dawce 10 mg, z wyjątkiem badań z lekami blokującymi receptory angiotensyny II i amlodypiną, w których tadalafil podawano w dawce 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnych interakcji z żadną z wymienionych grup leków. W innym badaniu z zakresu farmakologii klinicznej oceniano stosowanie tadalafilu (w dawce 20 mg) w leczeniu skojarzonym z maksymalnie 4 grupami leków przeciwnadciśnieniowych. U osób przyjmujących kilka leków przeciwnadciśnieniowych zmiany ciśnienia tętniczego stwierdzone podczas kontroli ambulatoryjnej wydawały się związane ze stopniem kontroli ciśnienia przez te leki. Osoby, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia było minimalne i porównywalne z obserwowanym u osób zdrowych.

U badanych osób, u których ciśnienie tętnicze nie było dostatecznie kontrolowane przez leki, zmniejszenie ciśnienia było większe, choć u większości badanych nie towarzyszyły temu objawy.

U pacjentów otrzymujących równocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego, które jest na ogół nieznaczne i prawdopodobnie pozbawione znaczenia klinicznego (z wyjątkiem leków blokujących receptory alfaadrenergiczne – patrz wyżej). Analiza danych z prób klinicznych 3 fazy nie wykazała różnic pod względem zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących tadalafil w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi lub bez tych leków. Jednak, pacjenci powinni zostać odpowiednio poinformowani o możliwości wystąpienia obniżenia ciśnienia krwi w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Riocyguat

W badaniach przedklinicznych wykazano addytywny efekt w zakresie obniżenia systemowego ciśnienia krwi w przypadku stosowania inhibitorów PDE5 w skojarzeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila działanie hipotensyjne inhibitorów PDE5. W badanej populacji nie dowiedziono korzystnego efektu klinicznego skojarzenia tych leków. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym tadalafil, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory 5alfa reduktazy

W próbie klinicznej, w której porównywano stosowanie tadalafilu w dawce 5 mg w połączeniu z finasterydem w dawce 5 mg oraz placebo w połączeniu z finasterydem w dawce 5 mg w zmniejszaniu objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego, nie wykryto nowych reakcji niepożądanych. Ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji tadalafilu z inhibitorami 5alfa reduktazy, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania tadalafilu i inhibitorów alfareduktazy.

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)

W badaniu z zakresu farmakologii klinicznej nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po podaniu tadalafilu w dawce 10 mg w skojarzeniu z teofiliną (nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy). Jedynym efektem farmakodynamicznym było nieznaczne zwiększenie częstości akcji serca (3,5/min). Choć wpływ ten jest niewielki i w omawianym badaniu nie miał znaczenia klinicznego, należy brać go pod uwagę podczas równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Etynyloestradiol i terbutalina

Wykazano, że tadalafil powoduje zwiększenie biodostępności etynyloestradolu po podaniu doustnym; podobnego wzrostu można się spodziewać po doustnym podaniu terbutaliny, chociaż znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało określone.

Alkohol

Równoczesne stosowanie tadalafilu (w dawce 10 lub 20 mg) nie wpływało na stężenia alkoholu we krwi (średnie maksymalne stężenie 0,08%). Ponadto nie obserwowano zmian stężenia tadalafilu po 3 godzinach od podania równocześnie z alkoholem. Alkohol podawano w taki sposób, aby maksymalnie zwiększyć szybkość wchłaniania (spożycie alkoholu na czczo i bez przyjmowania pokarmów przed upływem kolejnych 2 godzin). Tadalafil (w dawce 20 mg) nie zwiększał średniego spadku ciśnienia tętniczego wywołanego alkoholem (w dawce 0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódki] u mężczyzny o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku podawania tadalafilu z mniejszymi dawkami alkoholu (0,6 g/kg) nie obserwowano niedociśnienia, a zawroty głowy występowały z podobną częstością, jak po spożyciu samego alkoholu. Tadalafil (w dawce 10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Produkty lecznicze metabolizowane przez enzymy układu cytochromu P450

Nie oczekuje się, że tadalafil będzie powodował klinicznie znaczące zmniejszenie lub zwiększenie klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy układu cytochromu (CYP450). Badania potwierdziły, że tadalafil nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450, w tym CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

Substraty CYP2C9 (np. Rwarfaryna)

Tadalafil (w dawce 10 mg i 20 mg) nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) Swarfaryny ani Rwarfaryny (substrat CYP2C9); tadalafil nie wpływał także na zmiany czasu protrombinowego wywołane warfaryną.

Aspiryna

Tadalafil (w dawce 10 mg i 20 mg) nie zwiększał wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przez kwas acetylosalicylowy.

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji tadalafilu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Tadalafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności poleca się unikanie stosowania tadalafilu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Nie należy stosować tadalafilu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Efekty obserwowane u psów mogą wskazywać na upośledzenie płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne sugerują, że działanie takie u ludzi jest mało prawdopodobne, chociaż u niektórych mężczyzn obserwowano zmniejszenie stężenia plemników (patrz punkt 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tadalafil wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wprawdzie w próbach klinicznych częstość zgłaszanych zawrotów głowy była podobna w grupach otrzymujących placebo i w grupach stosujących tadalafil, jednak pacjenci powinni być świadomi swojej reakcji na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tadalafil w ramach leczenia zaburzeń wzrodu lub łagodnego przerostu gruczołu krokowego były bóle głowy, niestrawność, bóle pleców i bóle mięśni; częstość występowania tych reakcji wzrastała wraz ze zwiększaniem dawki tadalafilu. Większość przypadków bólu głowy zgłaszanych podczas stosowania tadalafilu raz na dobę występowała w ciągu pierwszych 10–30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono reakcje niepożądane zaobserwowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń i danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo (które obejmowały ogółem 7116 pacjentów otrzymujących tadalafil i 3718 pacjentów otrzymujących placebo); dane dotyczyły leczenia zaburzeń wzrodu (dawkowanie na żądanie lub raz na dobę) i łagodnego przerostu gruczołu krokowego (dawkowanie raz na dobę).

Zasady klasyfikacji częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bóle głowy	Nieukładowe zawroty głowy	Udar ¹ (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające ataki niedokrwienne ¹ , migrena ² , napady padaczkowe, przemijająca amnezja
<i>Zaburzenia oka</i>		
	Nieostre widzenie, odczucia opisywane jako ból oka	Ubytki pola widzenia, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, nietętnicza przednia neuropatia niedokrwienne nerwu wzrokowego (NAION) ² , niedrożność naczyń siatkówki ²
<i>Zaburzenia ucha i układu przedsionkowego</i>		
	Szum w uszach	Nagła utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca</i> ¹		
	Tachykardia, kołatanie serca	Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa ² , komorowe zaburzenia rytmu ²
<i>Zaburzenia naczyń</i>		
Nagle zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie ³ , nadciśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Obrzęk błony śluzowej nosa	Duszność, krwawienie z nosa	

Zaburzenia żołądkowojelitowe

Niestrawność

Bóle brzucha, wymioty,
nudności, choroba refluksowa
przełyku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka

Pokrzywka, zespół
Stevensa-Johnsona², złuszczące
zapalenie skóry², nadmierna
potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle pleców, bóle mięśni, bóle
kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Krwiomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Przedłużony czas trwania
wzwodu Priapizm, krwotok z prącia,
krew w nasieniu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból w klatce piersiowej¹, obrzęki
obwodowe, zmęczenie Obrzęk twarzy², nagły zgon
sercowy^{1,2}

¹ U większości pacjentów występowały wcześniej czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.4).

² W ramach nadzoru po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

³ Zgłoszenia te były częstsze, gdy tadalafil podawano pacjentom otrzymującym wcześniej produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania nieprawidłowości w zapisie EKG, głównie bradykardii zatokowej była nieznacznie większa u pacjentów stosujących tadalafil raz na dobę w porównaniu z grupą placebo. Większość nieprawidłowości w zapisie EKG nie była związana z występowaniem działań niepożądanych.

Inne szczególne populacje

Istnieje ograniczona liczba danych pochodzących od pacjentów powyżej 65. roku życia, którzy otrzymywali tadalafil w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń wzwodu lub łagodnego przerostu gruczołu krokowego. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil przyjmowany w razie potrzeby w leczeniu zaburzeń erekcji, biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach klinicznych, w których podawano tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, nieukładowe zawroty głowy i biegunka były zgłaszane częściej u pacjentów powyżej 75. roku życia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

email: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a u pacjentów stosowano dawki wielokrotne do 100 mg. Reakcje niepożądane były podobne do obserwowanych w przypadku mniejszych dawek.

W razie przedawkowania tadalafilu należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od potrzeb. Hemodializa praktycznie nie powoduje zwiększenia wydalania tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne; leki stosowane w zaburzeniach wzrodu, kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) swoistej dla cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Kiedy pobudzenie seksualne powoduje miejscowe uwalnianie tlenu azotu w ciałach jamistych, hamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil zwiększa stężenia cGMP w tej tkance. Prowadzi to do rozkurczu mięśni gładkich i napływu krwi do prącia, dzięki czemu dochodzi do wzrodu. Działanie tadalafilu nie występuje przy braku pobudzenia seksualnego.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest wybiórczym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem występującym w mięśniówce gładkiej ciał jamistych, naczyń krwionośnych i narządów wewnętrznych, a także w mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózdzku.

Tadalafil działa na PDE5 silniej niż na inne fosfodiesterazy. Siła działania tadalafilu na PDE5 jest ponad 10 000krotnie większa w porównaniu z PDE1, PDE2 i PDE4 (enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i innych narządach). Tadalafil działa ponad 10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3 (enzym obecny w sercu i naczyniach krwionośnych). Selektywnie silniejsze działanie tadalafilu na PDE5 w porównaniu z PDE3 jest ważne, ponieważ PDE3 odgrywa rolę w kurczliwości serca. Ponadto tadalafil wykazuje w przybliżeniu 700 razy większą siłę działania na PDE5 w porównaniu z PDE6 (enzym występujący w siatkówce i odpowiadający za przewodzenie bodźca świetlnego). Działanie tadalafilu na PDE5 jest również > 10 000krotnie silniejsze w porównaniu z PDE7–PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy badania kliniczne u 1054 pacjentów w warunkach domowych w celu ustalenia czasu reakcji na tadalafil stosowany na życzenie. Tadalafil wykazywał statystycznie istotną poprawę wzrodu i zdolności do odbycia udanego stosunku seksualnego, która utrzymywała się nawet do 36 godzin od podania leku; w porównaniu z placebo stwierdzono również możliwość uzyskania i utrzymania wzrodu pozwalającego na odbycie udanego stosunku seksualnego już po 16 minutach od zażycia leku.

W porównaniu z placebo tadalafil podawany zdrowym ochotnikom nie powodował znaczących różnic skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej na plecach (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mmHg), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego

w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mmHg), i nie zmieniał częstości akcji serca.

W badaniu oceniającym wpływ tadalafilu na widzenie nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski/zielony) przy użyciu testu FarnsworthaMunsella 100hue. Wynik ten odpowiada małemu powinowactwu tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych zgłoszenia dotyczące zmian widzenia barwnego były rzadkie (< 0,1%).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oceny potencjalnego wpływu tadalafilu na spermatogenezę; lek podawano w dawce 10 mg (jedno badanie 6miesięczne) i 20 mg (jedno badanie trwające 9 miesięcy i jedno badanie 6miesięczne) raz na dobę. W dwóch z trzech wymienionych badań obserwowano zmniejszenie liczby i stężenia plemników w związku z leczeniem tadalafilami, ale znaczenie kliniczne tej obserwacji jest mało prawdopodobne. Obserwowanym odchyleniom nie towarzyszyły zmiany innych parametrów, takich jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie FSH.

Tadalafil w dawkach od 2 do 100 mg oceniano w 16 badaniach klinicznych z udziałem 3250 pacjentów, w tym pacjentów z zaburzeniami wzdrodu, różniących się pod względem nasilenia zaburzeń (niewielkim, umiarkowanym i znacznym), ich etiologii, wieku (przedział 21–86 lat) i pochodzenia etnicznego. Większość pacjentów zgłaszała zaburzenia wzdrodu występujące co najmniej od roku. W podstawowych badaniach skuteczności przeprowadzonych w populacjach ogólnych 81% pacjentów zgłaszało poprawę wzdrodu po zastosowaniu tadalafilu w porównaniu z 35% w grupie placebo. Ponadto pacjenci z zaburzeniami wzdrodu we wszystkich stopniach nasilenia zgłaszali poprawę podczas stosowania tadalafilu (86%, 83% i 72% odpowiednio dla zaburzeń o małym, umiarkowanym i znacznym nasileniu, w porównaniu z 45%, 42% i 19% w grupie placebo). W podstawowych badaniach skuteczności u pacjentów leczonych tadalafilami 75% stosunków płciowych było udanych, w porównaniu z 32% w grupie otrzymującej placebo.

W celu oceny działania tadalafilu stosowanego raz na dobę w dawce 2,5, 5 i 10 mg przeprowadzono początkowo 3 badania kliniczne z udziałem 853 pacjentów w różnym wieku (przedział 21–82 lata) i o różnym pochodzeniu etnicznym, z zaburzeniami wzdrodu o różnym nasileniu (niewielkim, umiarkowanym lub znacznym) i etiologii. W dwóch podstawowych badaniach skuteczności w populacjach ogólnych średni odsetek udanych stosunków płciowych w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosił 57 i 67% w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 5 mg, 50% w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 2,5 mg w porównaniu z 31 i 37% w grupie placebo. W badaniu dotyczącym pacjentów z zaburzeniami wzdrodu spowodowanymi cukrzycą średni odsetek udanych stosunków płciowych w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosił 41 i 46% w grupie otrzymującej tadalafil w dawce odpowiednio 5 i 2,5 mg, w porównaniu z 28% w grupie placebo. Większość pacjentów w tych trzech badaniach zareagowała pozytywnie na wcześniejsze leczenie inhibitorami PDE5 stosowanymi „na żądanie”. W następnym badaniu 217 pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leków z tej grupy, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę lub do grupy z placebo. Średni odsetek udanych stosunków płciowych w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosił 68% u pacjentów otrzymujących tadalafil w porównaniu z 52% u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 12 tygodni badaniu przeprowadzonym u 186 pacjentów (142 w grupie z tadalafilami, 44 w grupie placebo) z zaburzeniami wzdrodu spowodowanymi urazem rdzenia kręgowego tadalafil znacząco poprawiał erekcję, a średni odsetek udanych stosunków płciowych w przeliczeniu na 1 pacjenta w grupie leczonej tadalafilami w dawce 10 lub 20 mg (dawkowanie elastyczne, na żądanie) wynosił 48% w porównaniu z 17% w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Exerdy w wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń wzdrodu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tadalafil wchłania się szybko po podaniu doustnym, a obserwowane średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) uzyskuje się po 2 godzinach (mediana) od podania leku. Biodostępność bezwzględna tadalafilu po podaniu doustnym nie została określona.

Pożywienie nie wpływa na szybkość i zakres wchłaniania tadalafilu, dlatego lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania leku (rano lub wieczorem) nie zmienia w sposób klinicznie istotny szybkości i wielkości wchłaniania.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 63 litry, co wskazuje, że tadalafil ulega rozmieszczeniu w tkankach. W stężeniach terapeutycznych 94% tadalafilu obecnego w osoczu wiąże się z białkami. Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wiązanie tadalafilu z białkami.

W nasieniu zdrowych ochotników występowało mniej niż 0,0005% podanej dawki leku.

Metabolizm

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym 3A4 układu cytochromu P450 (CYP). Najważniejszym metabolitem obecnym w krążeniu jest glukuronian metylokatecholu. Siła działania tego metabolitu na PDE5 jest co najmniej 13 000krotnie mniejsza w porównaniu z tadalafilem. Dlatego klinicznie istotna aktywność metabolitu w obserwowanych stężeniach jest mało prawdopodobna.

Eliminacja

U osób zdrowych średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 2,5 l/h, a średni okres półtrwania 17,5 godz. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim w kale (około 61% dawki) i w mniejszym stopniu w moczu (około 36% dawki).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka tadalafilu u osób zdrowych jest liniowa w zależności od czasu i dawki. W przedziale dawek od 2,5 mg do 20 mg ekspozycja na lek (AUC) zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Stan stacjonarny stężenia w osoczu uzyskiwany jest w ciągu 5 dni przy dawkowaniu raz na dobę.

Farmakokinetyka w populacji pacjentów z zaburzeniami wzroku jest podobna, jak w przypadku populacji osób bez zaburzeń wzroku.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym był mniejszy, co powodowało 25% wzrost ekspozycji (AUC) na lek w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat. Opisany wpływ wieku nie jest klinicznie istotny i nie wymaga dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach z zakresu farmakologii klinicznej, w których stosowano tadalafil w dawce pojedynczej (520 mg), ekspozycja na lek (AUC) zwiększała się około dwukrotnie u osób z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu niewielkim (klirens kreatyniny 5180 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 3150 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. U pacjentów hemodializowanych C_{max} było o 41% większe niż wartości obserwowane

u osób zdrowych. Hemodializa praktycznie nie przyczynia się do usuwania tadalafilu z organizmu.

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja (AUC) na tadalafil u osób z nieznacznie lub umiarkowanie nasilonymi zaburzeniami czynności wątroby (A i B w klasyfikacji ChildaPugha) jest porównywalna z ekspozycją u osób zdrowych po podaniu dawki 10 mg. Istnieją niewystarczające dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (C w klasyfikacji ChildaPugha). Przed zastosowaniem tadalafilu lekarz powinien starannie przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Brak jest dostępnych danych dotyczących podawania dawek większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jak również stosowania leku w sposób ciągły raz na dobę. Przed przepisaniem tadalafilu do stosowania w sposób ciągły raz na dobę lekarz powinien starannie przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Pacjenci z cukrzycą

Ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z cukrzycą była o około 19% mniejsza niż wartość AUC u osób zdrowych. Różnica ta nie wymaga dostosowania dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie stwierdzono działania teratogennego, embriotoksycznego i fetotoksycznego u szczurów i myszy, które otrzymywały tadalafil w dawkach do 1000 mg/dobę. W badaniu dotyczącym rozwoju przed i pourodzeniowego u szczurów dawką, przy której nie obserwowano żadnego wpływu, było 30 mg/kg/dobę. U ciężarnych samic szczura AUC wyliczona dla leku niezwiązanego przy tej dawce była w przybliżeniu 18krotnie większa od wartości AUC u ludzi przy dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów, którym podawano tadalafil raz na dobę przez 612 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co prowadziło do co najmniej 3krotnie większej ekspozycji [przedział 3,7–18,6] w porównaniu z wartością obserwowaną u ludzi po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) i większych, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, powodujący zmniejszenie spermatogenezy u niektórych psów. Patrz także punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon 25
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

Barwnik Opadry yellow OY32823
Hypromeloza 6 cp
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium lub blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku.

Wielkość opakowań: 2, 4, 8, 10, 12, 20, 30, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika, s.r.o
Jankovcova 1569/2c
17000 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22186, 22187, 22188

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

07.11.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.11.2016