CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akyris, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 170 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane w kolorze jasnożółtym, owalne, z wytłoczonym oznaczeniem ‘10’ po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie, o wymiarach w przybliżeniu 11 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn.
Dla skutecznego działania tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji, konieczna jest stymulacja seksualna.

Produkt leczniczy Akyris nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni
Zwykle zalecaną dawką jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków.

U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Produkt leczniczy należy zażyć przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną.

Maksymalna częstość przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę.

Tadalafil 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną i nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania produktu leczniczego.

U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie produktu leczniczego Akyris (to znaczy co najmniej dwa razy na tydzień), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki produktu leczniczego Akyris w schemacie raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza.
U tych pacjentów zalecana dawka to 5 mg raz na dobę, przyjmowane mniej więcej o tej samej porze dnia. W zależności od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę. W przypadku dawkowania, którego nie można osiągnąć stosując produkt leczniczy Akyris, należy zastosować inny dostępny produkt leczniczy zawierający tadalafil.

Należy okresowo oceniać celowość stałego przyjmowania produktu leczniczego w schemacie raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka przyjmowana w razie potrzeby wynosi 10 mg.

Nie zaleca się stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
W leczeniu zaburzeń erekcji zalecana dawka produktu leczniczego Akyris to 10 mg, stosowane w razie potrzeby przed planowaną aktywnością seksualną, z posiłkiem lub bez posiłku. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Akyris u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Cukrzyca
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów chorych na cukrzycę.

Dzieci i młodzież
Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Akyris u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Akyris jest przeciwwskazane u pacjentów zażywających organiczne azotany w jakiejkolwiek postaci (patrz punkt 4.5).

Nie wolno stosować produktu leczniczego Akyris u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

W następujących grupach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, którzy nie zostali włączeni do badań klinicznych, stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane:
- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 90 dni przebyli zawał mięśnia sercowego,
- pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub z bólami dławicowymi podczas stosunków płciowych,
- 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 arytmiami, niedociśnieniem tętniczym (<90/50 mm Hg) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,
- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli udar.

Produkt leczniczy Akyris jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku z powodu nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Akyris
Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne, aby rozpoznać u pacjenta zaburzenie erekcji lub łagodny rozrost gruczołu krokowego i określić jego potencjalne przyczyny.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną. Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne i powoduje łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1), i może w ten sposób nasilać działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych zasadniczych przyczyn i po dokładnej ocenie medycznej, ustalenie odpowiedniego leczenia. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Akyris jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów.

Układ sercowo-naczyniowy
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak: zawał mięśnia sercowego,

nagłe zgony sercowe, niestabilna dławica piersiowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstoskurcz. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednakże, nie jest możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, tadalafilem, aktywnością seksualną lub połączeniem tych lub innych czynników.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α_1-adrenergiczne, jednoczesne stosowanie tadalafilu może doprowadzić do niedociśnienia tętniczego u niektórych z nich (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok
W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). W większości przypadków CSCR ustąpiło samoistnie po odstawieniu tadalafilu. W odniesieniu do NAION, analizy danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po zastosowaniu tadalafilu lub innych inhibitorów PDE5. Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów przyjmujących tadalafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia, zaburzenia ostrości wzroku i (lub) zniekształcenia obrazu, przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Akyris i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu
Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak: wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), należy poinformować pacjentów, aby w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu przerwali stosowanie tadalafilu i niezwłocznie zasięgnęli porady lekarskiej.

Zaburzenia czynności wątroby
Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). W przypadku przepisania pacjentowi tadalafilu, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka
Należy poinformować pacjentów, że w przypadku, utrzymywania się erekcji przez 4 godziny lub dłużej, konieczny jest niezwłoczny kontakt z lekarzem. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Produkt leczniczy Akyris należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (np. wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Stosowanie z inhibitorami CYP3A4
Należy zachować ostrożność przepisując tadalafil pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itrakonazol i erytromycynę), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Akyris i inne metody leczenia zaburzeń erekcji
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, by nie stosowali produktu leczniczego Akyris w takich połączeniach.

Laktoza
Produkt leczniczy Akyris zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Produkt leczniczy Akyris zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jak opisano poniżej, przeprowadzono badania interakcji stosując dawkę 10 mg i (lub) 20 mg tadalafilu. Biorąc pod uwagę fakt, że w niektórych badaniach stosowano jedynie dawkę 10 mg, nie można wykluczyć istnienia 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 izoenzymu CYP3A4 – ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (10 mg) dwukrotnie, a C_{max} tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i C_{max} po podaniu samego tadalafilu w dawce 10 mg. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%. Inhibitor proteazy - rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) i nie powodował zmian C_{max}. Pomimo, że nie badano poszczególnych interakcji, jednak inne inhibitory proteazy, takie jak sakwinawir oraz inne inhibitory CYP3A4, takie jak: erytromycyna, klarytromycyna, itrakonazol i sok grejpfrutowy, należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z tadalafilem, ponieważ można oczekiwać, że zwiększą stężenie tadalafilu w osoczu (patrz punkt 4.4). W rezultacie może się zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych w punkcie 4.8.

Nośniki
Znaczenie nośników (np. p-glikoproteiny) w dystrybucji tadalafilu nie jest znane. Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi na skutek hamowania nośników.

Induktory cytochromu P450
Induktor CYP3A4, ryfampicyna, zmniejsza AUC tadalafilu o 88%, w porównaniu z wartością AUC tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg. Można oczekiwać, że to zmniejszenie ekspozycji może spowodować zmniejszenie skuteczności tadalafilu. Stopień zmniejszenia skuteczności nie jest znany. Inne induktory CYP3A4, takie jak: fenobarbital, fenytoina czy karbamezepina, mogą również spowodować zmniejszenie stężenia tadalafilu w osoczu krwi.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany
W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiejkolwiek postaci (patrz punkt 4.3). W oparciu o wyniki badań klinicznych, w których 150 ochotników przyjmowało tadalafil w dawce 20 mg przez 7 dni i podjęzykowo nitroglicerynę 0,4 mg w różnych punktach czasowych badania, stwierdzono, że te interakcje utrzymywały się przez ponad 24 godziny i nie były wykrywalne po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego, jeżeli pacjentowi przepisano jakąkolwiek dawkę tadalafilu (2,5 mg–20 mg) oraz gdy ze względów medycznych w sytuacjach zagrażających życiu konieczne jest zastosowanie azotanów, można je podać dopiero po upływie co najmniej 48 godzin po przyjęciu tadalafilu. W takich przypadkach azotany należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarskim i monitorować czynność układu krążenia.

Produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze krwi (w tym leki blokujące kanały wapniowe)
Jednoczesne stosowanie doksazosyny (4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i jednorazowej dawce 20 mg) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory α−adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji lekowych, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących jakiekolwiek leki blokujące receptory α-adrenergiczne, a zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki i stopniowo ją dostosowywać.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze krwi przez tadalafil. Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, w tym leki blokujące kanały wapniowe (amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE (enalapryl), leki blokujące receptory β-adrenergiczne (metoprolol), tiazydowe leki moczopędne (bendrofluazyd) i leki blokujące receptory angiotensyny II (różne rodzaje i dawki leków stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej z tiazydami, lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami blokującymi receptory β-adrenergiczne i (lub) lekami blokującymi receptory α-adrenergiczne). Tadalafil (w dawce 10 mg, z wyjątkiem badań z zastosowaniem leków blokujących receptory angiotensyny II i amlodypiny, w których podawano dawkę 20 mg) nie wykazywał istotnych klinicznie interakcji z badanymi grupami leków. W innym klinicznym badaniu farmakologicznym oceniano skojarzone stosowanie tadalafilu (20 mg) i 4 grup przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U pacjentów przyjmujących kilka produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych, zmiany ciśnienia tętniczego stwierdzone podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych wydają się być zależne od stopnia, w jakim ciśnienie było kontrolowane przez te leki. Pacjenci, u których ciśnienie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia było minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U osób, u których ciśnienie krwi nie było kontrolowane, obniżenie ciśnienia było większe, jednak u większości pacjentów nie występowały objawy hipotensji. U pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze krwi, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem leków blokujących receptory α-adrenergiczne – patrz powyżej) jest niewielkie i nie jest prawdopodobne, aby miało znaczenie kliniczne. Analiza wyników badania klinicznego 3 fazy nie wykazała różnic w zdarzeniach niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących tadalafil z produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi lub bez tych

produktów leczniczych. Jednakże, należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia obniżenia ciśnienia krwi w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Riocyguat
Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory 5-α-reduktazy
Podczas badania klinicznego, w którym porównywano skojarzone stosowanie tadalafilu w dawce 5 mg z finasterydem w dawce 5 mg oraz placebo z finasterydem w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Ponieważ nie przeprowadzono badania interakcji lekowych oceniającego wpływ tadalafilu i inhibitorów 5-α-reduktazy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tadalafilu i inhibitorów 5-α-reduktazy.

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)
W farmakologicznym badaniu klinicznym, w którym podawano tadalafil w dawce 10 mg jednocześnie z teofiliną (nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy), nie wykazano interakcji farmakokinetycznej. Jedynym działaniem farmakodynamicznym było niewielkie (o 3,5 uderzeń na minutę) zwiększenie częstości akcji serca. Pomimo, że to działanie było niewielkie i nie miało znaczenia klinicznego w tym badaniu, należy o nim pamiętać w przypadku równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Etynyloestradiol i terbutalina
Wykazano, że tadalafil zwiększa dostępność biologiczną etynyloestradiolu podanego doustnie; podobnego zwiększenia dostępności biologicznej można się spodziewać w przypadku doustnego podania terbutaliny, chociaż nieznane są następstwa kliniczne.

Alkohol
Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi (średnie maksymalne stężenie we krwi 0,08%). Ponadto, nie obserwowano zmian w stężeniu tadalafilu w ciągu 3 godzin po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Spożycie alkoholu zaplanowano tak, aby zapewnić jego maksymalne wchłanianie (spożycie alkoholu na czczo i nieprzyjmowanie pokarmu przez 2 kolejne godziny). Tadalafil (20 mg) nie nasilał zmniejszenia średniego spadku ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg mc. lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] dla 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 mc.) nie występowało niedociśnienie, a zawroty głowy występowały z podobną częstością, jak po spożyciu samego alkoholu. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP450
Nie należy oczekiwać, by tadalafil mógł w klinicznie znaczący sposób zmniejszać lub zwiększać klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP450. Badania potwierdziły, że tadalafil nie powoduje hamowania ani indukcji aktywności izoenzymów CYP450, w tym CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)
Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) S-warfaryny lub R-warfaryny (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Kwas acetylosalicylowy
Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze
Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji tadalafilu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Akyris nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

Ciąża
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, należy unikać stosowania produktu leczniczego Akyris podczas ciąży.

Karmienie piersią
Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Produktu leczniczego Akyris nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność
Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Akyris wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na tadalafil, zanim przystąpią do prowadzenia samochodu lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego były: ból głowy, niestrawność, ból pleców i ból mięśni a częstość występowania zwiększała się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki tadalafilu. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające, zwykle miały łagodne lub

umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy podczas stosowania tadafilu raz na dobę wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo (łącznie 8 022 pacjentów przyjmowało tadalafil i 4 422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu leczniczego w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz w schemacie raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Określenie częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego				
		Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy[2]	
Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	Zawroty głowy	Udar[1] (w tym incydenty krwotoczne), Omdlenie, Przemijające napady niedokrwienne (TIA)[1], Migrena[2], Napady drgawek[2], Przemijająca amnezja	
Zaburzenia oka				
		Niewyraźne widzenie, Dolegliwości opisywane jako ból oczu	Ubytki pola widzenia, Obrzęk powiek, Przekrwienie spojówek, Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)[2], Okluzja naczyń siatkówki[2]	Centralna surowicza chorioretinopatia
Zaburzenia ucha i błędnika				
		Szum w uszach	Nagła głuchota	
Zaburzenia serca[1]				

		Częstoskurcz, Kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, Niestabilna dławica piersiowa[2], Komorowe zaburzenia rytmu serca[2]	
Zaburzenia naczyniowe				
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze[3], Nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Duszność, Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Niestrawność	Ból brzucha, Wymioty, Nudności, Choroba refluksowa przełyku		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
		Wysypka	Pokrzywka, Zespół Stevensa-Johnsona[2], Złuszczające zapalenie skóry[2], Nadmierna potliwość	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból pleców, Ból mięśni, Ból 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 piersiowej[1], Obrzęki obwodowe, Zmęczenie	Obrzęk twarzy[2], Nagłe zgony sercowe[1, 2]	

(1) Większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4).

(2) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.
(3) Częściej zgłaszane po podaniu tadalafilu pacjentom stosującym przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

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 grupy pacjentów
Dane dotyczące stosowania tadalafilu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są ograniczone. 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 stosowano tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zawroty głowy oraz biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do 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
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek. W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, Leki stosowane w zaburzeniach erekcji,

kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania
Tadalafil jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem specyficznej fosfodiesterazy cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) typu 5 (PDE5). Jeśli stymulacja seksualna spowoduje miejscowe uwolnienie tlenku azotu, zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil doprowadzi do zwiększenia stężenia cGMP w ciałach jamistych. Powoduje to relaksację mięśni gładkich i napływ krwi do tkanek członka, doprowadzając do erekcji. Tadalafil nie działa w leczeniu zaburzeń erekcji w przypadku braku stymulacji seksualnej.

Działanie farmakodynamiczne
Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i móżdżku. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa > 10 000 razy silniej na PDE5 niż PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa > 10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Trzy badania kliniczne, w których uczestniczyło 1 054 niehospitalizowanych pacjentów, miały na celu ocenę czasu działania tadalafilu przyjmowanego w razie potrzeby. Wykazano, że tadalafil w sposób istotny statystycznie wpływa na poprawę erekcji i zdolność do odbycia udanego stosunku płciowego przez okres do 36 godzin od zażycia, jak równie wykazano, że w porównaniu z placebo, zdolność do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do odbycia udanego stosunku płciowego pojawia się już po 16 minutach od zażycia tadalafilu.

Tadalafil podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniach oceniających wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) przy korzystaniu ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają niskie powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie (< 0,1%).

W celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy) przeprowadzono trzy badania u mężczyzn. W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego (FSH).

Tadalafil w dawkach od 2 do 100 mg oceniano w 16 różnych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 3 250 pacjentów z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim) i o różnej etiologii, w różnym wieku (21-86 lat) i zróżnicowanych etnicznie. Większość pacjentów zgłaszała zaburzenia erekcji trwające przynajmniej przez okres 1 roku. W podstawowych badaniach oceniających skuteczność w ogólnych populacjach poprawę erekcji zgłosiło 81% pacjentów przyjmujących tadalafil, w porównaniu z 35% w grupie placebo. Także pacjenci z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu zauważali poprawę erekcji po przyjęciu tadalafilu (odpowiednio 86%, 83% i 72% w grupie pacjentów z zaburzeniami erekcji o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w porównaniu z odpowiednio 45%, 42% i 19% w grupie placebo). W podstawowych badaniach skuteczności w grupie pacjentów stosujących tadalafil, 75% stosunków płciowych było udanych w porównaniu z 32% w grupie placebo.

W badaniu trwającym 12 tygodni, w którym wzięło udział 186 pacjentów z zaburzeniami erekcji spowodowanymi uszkodzeniami rdzenia kręgowego (142 otrzymywało tadalafil, 44 otrzymywało placebo), tadalafil w sposób istotny wpływał na poprawę erekcji. Średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 10 mg lub 20 mg (dawka zmieniana na życzenie pacjenta) wynosił 48% w porównaniu z 17% w przypadku placebo.

Dzieci i młodzież

W pojedynczym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. *Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) nie wykazano skuteczności leczenia. W randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych z zastosowaniem tadalafilu, wzięło udział 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z DMD otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Badanie obejmowało 48-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej codziennie tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc., do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. lub do grupy otrzymującej placebo. Nie wykazano skuteczności tadalafilu w spowolnieniu utraty zdolności motorycznej mierzonej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu (ang. *6 minute walk distance*, 6MWD) jako pierwszorzędowego punktu końcowego: średnia zmiana 6MWD obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów w 48 tygodniu wynosiła -51,0 metrów (m) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, w porównaniu z -64,7 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc. ($p = 0,307$) i -59,1 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. ($p = 0,538$). Ponadto, nie znaleziono żadnych dowodów na skuteczność w żadnej z analiz wtórnych przeprowadzonych w tym badaniu. Całościowe wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania uzyskane w tym badaniu były zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tadalafilu oraz działań niepożądanych przewidywanych u dzieci i młodzieży z DMD otrzymujących kortykosteroidy.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 2 godzinach od podania produktu leczniczego. Nie została określona bezwzględna dostępność biologiczna tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego tadalafil może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. Pora przyjmowania produktu leczniczego(rano czy wieczorem) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania.

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji wynosi około 63 L, co oznacza, że tadalafil jest rozprowadzany do tkanek. W stężeniach terapeutycznych, 94% tadalafilu w osoczu jest związane z białkami.
W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione.
Mniej niż 0,0005% podanej dawki produktu leczniczego pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Metabolizm
Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwioobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil. Dlatego też, przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Eliminacja
U zdrowych pacjentów średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 2,5 L/godzinę, a średni okres półtrwania wynosi 17,5 godziny. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość lub nieliniowość
Farmakokinetyka tadalafilu u zdrowych osób wykazuje liniowość względem dawki i czasu.
W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Stan stacjonarny tadalafilu w osoczu jest osiągany w ciągu 5 dni przyjmowania produktu leczniczego raz na dobę.

Farmakokinetyka określona w ujęciu populacyjnym u pacjentów z zaburzeniami erekcji jest podobna do farmakokinetyki u osób bez zaburzeń erekcji.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U zdrowych pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25% w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu leczniczego.

Niewydolność nerek
W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (od 5 do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 51 do 80 mL/minutę) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 mL/minutę) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie, stężenie maksymalne C_{max} było o 41% większe niż u zdrowych osób. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

Niewydolność wątroby
Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) jest porównywalna z ekspozycją

u zdrowych osób. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku przepisania tadalafilu raz na dobę, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci chorzy na cukrzycę
Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19% mniejsza niż u zdrowych osób. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1 000 mg/kg mc. na dobę. W przedurodzeniowych i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg mc. na dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanego produktu leczniczego była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po podaniu dawki 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg mc. na dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 2910
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Talk

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 specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aclar (PCTFE)/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 2, 4, 8 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO