

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Megatop[®], 5 mg, film tablete

INN: tadalafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 123,27 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bledožute, ovalne film tablete sa utisnutom oznakom 5 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Da bi tadalafil bio efikasan neophodna je seksualna stimulacija.

Lečenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate kod odraslih muškaraca.

Lek Megatop nije namenjen za primenu kod žena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Upotreba kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom

Uobičajeno, preporučuje se primena doze od 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti, nezavisno od unosa hrane.

Kod onih pacijenata kod kojih tadalafil u dozi 10 mg ne da odgovarajuće efekte može se pokušati sa dozom od 20 mg. Može se uzeti najmanje 30 minuta pre seksualne aktivnosti.

Učestalost doziranja je jednom dnevno (ne češće od toga).

Tadalafil u dozi od 10 mg i 20 mg je namenjen za primenu pre očekivane seksualne aktivnosti i ne preporučuje se kontinuirana svakodnevna upotreba.

Kod pacijenata koji očekuju čestu primenu leka Megatop (tj. najmanje dva puta nedeljno), a na osnovu odluke pacijenta i mišljenja lekara, može se, kao pogodan, razmotriti režim primene najmanje doze leka Megatop jednom dnevno.

Kod tih pacijenata, preporučuje se doza od 5 mg jednom dnevno u približno isto vreme tokom dana. Doza se može smanjiti na 2,5 mg jednom dnevno, što zavisi od individualne podnošljivosti.

Pogodnost kontinuirane primene režima jednom dnevno treba periodično razmatrati.

Upotreba kod odraslih muškaraca sa benignom hiperplazijom prostate

Preporučena doza je 5 mg, a uzima se svakodnevno otprilike u isto doba dana, sa hranom ili bez nje. Kod odraslih muškaraca koji su na terapiji i zbog benigne hiperplazije prostate i zbog erektilne disfunkcije preporučena doza takođe iznosi 5 mg, a uzima se svakodnevno otprilike u isto doba dana. Kod pacijenata koji ne podnose dozu tadalafila od 5 mg za terapiju benigne hiperplazije prostate treba razmotriti alternativno lečenje jer nije dokazana efikasnost doze tadalafila od 2,5 mg u lečenju benigne hiperplazije prostate.

Posebne populacije pacijenata

Upotreba kod starijih muškaraca

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata.

Upotreba kod muškaraca sa oštećenjem funkcije bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna preporučena doza je 10 mg. Doziranje tadalafila jednom dnevno se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Upotreba kod muškaraca sa oštećenjem funkcije jetre

Preporučena doza tadalafila je 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Klinički podaci o bezbednosti primene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) su ograničeni; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše lek, kod ovih pacijenata mora se pažljivo proceniti individualna korist/rizik. Nema podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafila.

Režim primene tadalafila jednom dnevno nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Upotreba kod muškaraca sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje relevantni podaci o primeni leka Megatop u pedijatrijskoj populaciji u lečenju erektilne disfunkcije.

Način primene

Lek Megatop je namenjen za oralnu primenu. Dostupan je u obliku film tableta od 2,5 mg i 5 mg.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Smatra se da je to rezultat kombinovanog delovanja nitrata i tadalafila na metabolički put azot oksida/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Megatop kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.5).

Lek Megatop ne smeju da koriste pacijenti sa srčanim oboljenjima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost.

Lekari moraju da razmotre potencijalni rizik za srce tokom seksualne aktivnosti kod pacijenata sa

postojećim kardiovaskularnim oboljenjima.

Sledeće grupe pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima nisu bile uključene u kliničke studije pa je upotreba leka Megatop kod njih kontraindikovana:

- pacijenti koji su u proteklih 90 dana doživeli infarkt miokarda
- pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris ili anginom pektoris koja se javlja tokom seksualnog odnosa
- pacijenti sa NYHA (engl. *New York Heart Association*) Klasa 2 ili izraženijom srčanom insuficijencijom u prethodnih 6 meseci
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (< 90/50 mmHg), ili nekontrolisanom hipertenzijom
- pacijenti koji su imali moždani udar u prethodnih 6 meseci.

Lek Megatop je kontraindikovan kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku usled ishemije optičkog nerva koja nije posledica zapaljenskog procesa prednje arterije (engl. *Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION), nezavisno od toga da li je ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.4).

Kontraindikovana je istovremena primena inhibitora PDE5, uključujući tadalafil, sa stimulatorima guanilat ciklaze kao što je riociguat, jer istovremena primena može dovesti do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije lekom Megatop

Pre nego što se razmotri farmakološka terapija, potrebno je uzeti anamnezu i pregledati pacijenta kako bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija ili benigna hiperplazija prostate i njihovi mogući uzroci.

Pre nego što se započne terapija erektilne disfunkcije lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status pacijenta zbog postojanja određenog kardiovaskularnog rizika koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, koja dovode do blagih i prolaznih sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1) i tako pojačavaju hipotenzivni efekat nitrata (videti odeljak 4.3).

Pre početka lečenja benigne hiperplazije prostate tadalafilom pacijente treba pregledati kako bi se isključilo postojanje karcinoma prostate i sprovesti detaljnu pretragu kako bi se utvrdilo postojanje kardiovaskularnih bolesti (videti odeljak 4.3).

Procena erektilne disfunkcije bi trebalo da uključuje određivanje potencijalnih uzroka i određivanje adekvatne terapije nakon odgovarajuće medicinske procene. Nije poznato da li je lek Megatop delotvoran kod pacijenata podvrgnutih operaciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji pri kojoj nisu očuvani nervi.

Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitorne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardija su prijavljivani kako postmarketinški tako i u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji već je imala kardiovaskularne faktore rizika. Ipak, nije moguće sa sigurnošću utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim faktorima rizika, sa primenom leka Megatop, sa seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzive tadalafil može izazvati smanjenje krvnog pritiska. Kada se započinje lečenje tadalafilom, treba napraviti odgovarajuću kliničku procenu mogućeg prilagođavanja doze antihipertenziva.

Kod pacijenata koji koriste alfa (1)-blokatore, istovremeno uzimanje leka Megatop može kod nekih dovesti do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena tadalafila i doksazosina.

Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih PDE5 inhibitora prijavljeni su poremećaji vida i slučajevi nearerterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION). Analize podataka opservacionih studija ukazuju na povećan rizik od nastanka akutne nearerterijske prednje ishemijske optičke neuropatije kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom posle primene tadalafila ili drugih PDE5 inhibitora. Budući da bi to moglo biti značajno za sve pacijente koji uzimaju tadalafil, pacijente treba savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom leka Megatop i odmah se obrate lekaru (videti odeljak 4.3).

Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su godine starosti, šećerna bolest, hipertenzija i prethodni gubitak sluha u anamnezi), pacijentima treba savetovati da prestanu sa upotrebom tadalafila i odmah se obrate lekaru u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Zbog povećane izloženosti tadalofilu (PIK), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utiče dijalizom, ne preporučuje se primena tadalafila jedanput na dan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Postoje malobrojni klinički podaci o sigurnosti primene jednokratne doze tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C). Primena jednom na dan bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate, nije ispitana kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. Ukoliko se propisuje lek Megatop, lekar koji ga propisuje mora pažljivo proceniti odnos koristi i rizika lečenja za svakog pacijenata pojedinačno.

Prijapizam i anatomske deformacije penisa

Pacijente kod kojih postignuta erekcija traje 4 sata ili duže, treba uputiti da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć. Ako se priapizam odmah ne leči, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije. Lek Megatop treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju anatomske deformacije penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Pejronijeva bolest), ili kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju za priapizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

Primena sa CYP3A4 inhibitorima

Treba biti oprezan pri propisivanju leka Megatop pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) jer je kod kombinacije lekova primećena povećana izloženost tadalofilu (PIK) (videti odeljak 4.5)

Tadalafil i drugi lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost istovremene primene leka Megatop i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijenta treba upozoriti da ne uzima lek Megatop u takvim kombinacijama.

Laktoza

Lek Megatop sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene sa tadalofilom u dozi od 10 mg i/ili 20 mg, kao što je opisano u nastavku. U ispitivanjima interakcija u kojima je tadalafil primenjivan samo u dozi od 10 mg, ne mogu se u potpunosti isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

Dejstva drugih supstanci na tadalafil

Inhibitori citohroma P450

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko sistema CYP3A4. Selektivni inhibitor CYP3A4, ketokonazol (200 mg dnevno), povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (10 mg) dva puta i C_{max} za 15% u odnosu na PIK i C_{max} vrednosti samog tadalafila. Ketokonazol (400 mg dnevno) povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (20 mg) četiri puta i C_{max} za 22%. Ritonavir, inhibitor proteaze (200 mg dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (20 mg) dva puta bez promena C_{max} . Iako specifične interakcije nisu proučavane, treba pažljivo davati druge inhibitore proteaze, kao sakvinavir i druge CYP3A4 inhibitore, kao što su eritromicin, klaritromicin, itrakonazol i sok od grejpfruta pošto se od njih očekuje da povećaju koncentracije tadalafila u plazmi (videti odeljak 4.4.). To može posledično dovesti do povećanja incidence neželjenih reakcija navedenih u odeljku 4.8.

Transportni mehanizmi

Uloga transportnih mehanizama (npr. p-glikoprotein) u raspoloživosti tadalafila nije poznata. Zbog toga postoji mogućnost međusobnih interakcija sa lekovima koji inhibiraju transportne mehanizme.

Induktori citohroma P450

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin, smanjuje PIK tadalafila za 88% u odnosu na sam tadalafil (10 mg). Može se očekivati da će ovako smanjena koncentracija za posledicu imati manju efikasnost tadalafila; nije poznato u kojoj meri se efikasnost smanjuje. Na smanjenje koncentracije tadalafila u plazmi mogu da utiču i drugi induktori CYP3A4, kao što su fenobarbital, fenitoin i karbamazepin.

Dejstvo tadalafila na druge lekove

Nitrati

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Megatop kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.3). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena na 150 pacijenata koji su uzimali dozu od 20 mg tadalafila tokom 7 dana i 0,4 mg nitroglicerina sublingvalno u različito vreme, ova interakcija je trajala duže od 24 sata i nije više bila merljiva nakon 48 sati od poslednje doze tadalafila. Zbog toga, kod pacijenata kojima je propisan lek Megatop u bilo kojoj dozi (2,5 mg -20 mg), a kod kojih se davanje nitrata smatra medicinskom neophodnošću u životno ugrožavajućim situacijama, treba da prođe najmanje 48 sati nakon poslednje doze leka Megatop pre nego što se razmotri davanje nitrata. Pod tim uslovima, nitrata treba dati pod strogim medicinskim nadzorom sa odgovarajućim praćenjem hemodinamskih parametara.

Antihipertenzivni lekovi (uključujući blokatore kalcijumovih kanala)

Istovremena primena doksazosina (4 mg i 8 mg dnevno) i tadalafila (5 mg jednom dnevno i 20 mg kao pojedinačna doza), značajno pojačava dejstvo ovog alfa (1)-blokatora na smanjenje krvnog pritiska. Ovaj efekat traje najmanje 12 sati i može biti simptomatski, uključujući sinkopu. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (videti odeljak 4.4.).

U studijama interakcija sprovedenim kod ograničenog broja zdravih dobrovoljaca, ovi efekti nisu primećeni sa alfuzosinom ili tamsulosinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a posebno kod starijih osoba. Terapiju treba započeti minimalnom dozom i zatim je postepeno povećavati.

U kliničkim farmakološkim studijama je ispitivan potencijal tadalafila da pojačava hipotenzivni efekat antihipertenzivnih lekova. Ispitivane su najveće klase antihipertenzivnih lekova, uključujući blokatore kalcijumovih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tiazidne diuretike (bendrofluazid) i blokatore receptora angiotenzina II (različiti tipovi i doze, sami ili u kombinaciji sa tiazidima, blokatorima kalcijumskih kanala, beta-blokatorima, i/ili alfa-blokatorima). Tadalafil (u dozi od 10 mg, izuzev u studijama sa blokatorima receptora angiotenzina II i amlodipinom u kojima je korišćena doza od 20 mg) nije imao klinički značajnih interakcija ni sa jednom od ovih klasa lekova. U drugoj farmakološkoj kliničkoj studiji tadalafil (primenjen u

dozi od 20 mg) je ispitivan u kombinaciji sa čak 4 klase antihipertenzivnih lekova. Kod pacijenata koji uzimaju više antihipertenzivnih lekova, pokazano je da su promene krvnog pritiska pri ambulantom merenju tokom 24 h korelirale sa stepenom kontrole krvnog pritiska. U vezi sa ovim, kod pacijenata sa dobro kontrolisanim krvnim pritiskom smanjenje je bilo minimalno i slično onom kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa nereguliranim krvnim pritiskom, smanjenje je bilo veće, iako nije bilo povezano sa simptomima hipotenzije kod većine ispitanika. Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, 20 mg tadalafila može dovesti do smanjenja krvnog pritiska, koji je (osim u slučaju alfa-blokatora, videti gore) uopšteno gledano, manji i verovatno nije klinički značajan. Analiza podataka Faze 3 kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil sa i bez antihipertenzivnih lekova. Ipak, pacijentima bi trebalo dati odgovarajući klinički savet u vezi sa mogućim smanjenjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lekovima.

Riociguat

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivno dejstvo na smanjenje sistemskog krvnog pritiska kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riociguatom. U kliničkim ispitivanjima pokazano je da riociguat pojačava hipotenzivno dejstvo inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog efekta ove kombinacije kod ispitivane populacije. Istovremena primena riociguata sa inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Inhibitori 5-alfa reduktaze

U kliničkoj studiji koja je poredila tadalafil u dozi od 5 mg primenjen zajedno sa finasteridom u dozi od 5 mg u odnosu na placebo plus finasterid u dozi od 5 mg u terapiji simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu otkrivene nove neželjene reakcije. Međutim, pošto nisu sprovedene zvanične studije lek-lek interakcija za procenu uticaja tadalafila i inhibitora 5-alfa reduktaze, tadalafil se sa ovom grupom lekova mora primenjivati sa posebnim oprezom.

CYP1A2 supstrati (npr. teofilin)

Kada se tadalafil u dozi od 10 mg primenio sa teofilinom (neselektivni inhibitor fosfodiesteraze) u kliničkoj farmakološkoj studiji nije došlo do farmakokinetičkih interakcija. Jedini farmakodinamski efekat je bio malo povećanje srčane frekvence (za 3,5 otkucaja u minuti). Iako je ovaj efekat mali i nije bio od kliničkog značaja u ovoj studiji, treba ga uzeti u obzir kada se ovi lekovi daju istovremeno.

Etinilestradiol i terbutalin

Pokazano je da tadalafil dovodi do povećanja oralne bioraspodivnosti etinilestradiola; slično povećanje se može očekivati i kod oralne primene terbutalina, iako kliničke posledice ovoga nisu sa sigurnošću utvrđene.

Alkohol

Nije bilo uticaja na koncentraciju alkohola (prosečna maksimalna koncentracija u krvi 0,08%) kada je korišćen zajedno sa tadalafilom (10 mg ili 20 mg). Uz to, nisu primećene promene koncentracije tadalafila 3 sata nakon uzimanja zajedno sa alkoholom. Alkohol je primenjen tako da se maksimalno poveća stepen njegove resorpcije (noćno gladovanje bez uzimanja hrane do 2 sata nakon unosa alkohola). Tadalafil (20 mg) nije pojačao prosečno smanjenje krvnog pritiska prouzrokovano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 mL 40% alkohola (votke) kod muškarca telesne mase od 80 kg), ali kod nekih ispitanika je primećena vrtoglavica prilikom ustajanja i ortostatska hipotenzija. Kada je tadalafil primenjen sa manjim dozama alkohola (0,6 g/kg), hipotenzija nije primećena a vrtoglavica se javljala sa sličnom učestalošću kao kada je primenjen samo alkohol. Efekat alkohola na kognitivne funkcije nije bio pojačan tadalafilom (10 mg).

Lekovi koji se metabolišu preko citohroma P450

Ne očekuje se da tadalafil dovede do klinički značajne inhibicije ili indukcije klirensa lekova koji se metabolišu preko CYP450 izoformi. Studije su potvrdile da tadalafil ne inhibiše niti indukuje izoforme CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

CYP2C9 supstrati (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan efekat na izloženost (PIK) S-varfarina ili R-varfarina (supstrati za CYP2C9), niti je tadalafil uticao na promenu protrombinskog vremena

indukovanog varfarinom.

Acetilsalicilna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produženje vremena krvarenja izazvano davanjem acetilsalicilne kiseline.

Antidijabetici

Studije specifičnih interakcija sa antidijabeticima nisu sprovedene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Megatop nije indikovano za primenu kod žena.

Trudnoća

Podaci o primeni tadalafila kod žena tokom trudnoće su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Iz predostrožnosti je preporučljivo izbegavati upotrebu tadalafila tokom trudnoće.

Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u majčino mleko. Rizik po odojče ne može se isključiti. Lek Megatop ne treba upotrebljavati tokom perioda dojenja.

Plodnost

Kod pasa su primećeni efekti koji mogu ukazivati na poremećaj plodnosti. Dve kliničke studije koje su potom sprovedene ukazuju da ovaj efekat nije izvestan kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca uočeno smanjenje koncentracije sperme (videti odeljke 5.1 i 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Megatop ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iako je učestalost vrtoglavice u placebo i tadalafil grupi bila slična u kliničkim ispitivanjima, pacijenti moraju biti svesni toga kako reaguju na lek Megatop pre vožnje ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva kod pacijenata koji su koristili lek Megatop u terapiji erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate su glavobolja, dispepsija, bol u leđima i mijalgija, kod kojih je incidenca rasla sa povećanjem doze leka Megatop. Prijavljene neželjene reakcije su bile prolazne i uopšte posmatrano, blage ili umerene. Većina prijavljenih slučajeva glavobolje prilikom svakodnevne primene leka Megatop su se odnosila na prvih 10 do 30 dana od početka terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su prikazane neželjene reakcije zabeležene spontanom prijavljivanjem i tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (koja su obuhvatila ukupno 8022 pacijenata koji su koristili lek Megatop i 4422 pacijenta koji su primali placebo) pri doziranju po potrebi i jednom dnevno u terapiji erektilne disfunkcije i doziranju jednom dnevno u terapiji benigne hiperplazije prostate.

Procena učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti učestalost na osnovu raspoloživih podataka).

<i>Veoma često</i>	<i>Često</i>	<i>Povremeno</i>	<i>Retko</i>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
		reakcije preosetljivosti	angioedem ²
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
	glavobolja	vertoglavica	moždani udar ¹ (uključujući epizode krvarenja), sinkopa, tranzitorni ishemijski napadi ¹ , migrena ² , konvulzije ² , prolazna amnezija
<i>Poremećaji oka</i>			
		zamućen vid, senzacije opisane kao bol u očima	poremećaji vidnog polja, otok očnih kapaka, hiperemija konjunktive, ishemija optičkog nerva koja nije posledica zapaljenskog procesa prednje arterije (NAION) ² , retinalna vaskularna okluzija ²
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
		tinitus	iznenadni gubitak sluha
<i>Kardiološki poremećaji¹</i>			
		tahikardija, palpitacije	infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris ² , ventrikularne aritmije ²
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
	crvenilo praćeno naletima vrućine	hipotenzija ³ , hipertenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
	nazalna kongestija	dispneja, epistaksa	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
	dispepsija	abdominalni bol, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni refluks	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
		osip	urtikarija, Stevens-Johnson-ov sindrom ² , ekfolijativni dermatitis ² , hiperhidroza (znojenje)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
	bol u leđima, mijalgija, bol u		

	ekstremitetima		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
		hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
		produžena erekcija	prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija
Opšti poremećaji i poremećaji i reakcije na mestu primene			
		bol u grudima ¹ , periferni edem, zamor	otok lica ² , iznenadna srčana smrt ^{1,2}

- (1) Kod većine pacijenata su prethodno postojali kardiovaskularni faktori rizika (videti odeljak 4.4).
(2) Neželjene reakcije prijavljene na osnovu postmarketinškog praćenja, koje nisu primećene u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.
(3) Češće prijavljivano kada je tadalafil primenjen kod pacijenata koji već primaju antihipertenzivnu terapiju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nešto veća incidenca poremećaja EKG-a, pre svega sinusne bradikardije, prijavljena je kod pacijenata koji su upotrebljavali tadalafil jednom dnevno u poređenju sa placebo grupom. Većina ovih poremećaja EKG-a nije bila povezana sa neželjenim reakcijama.

Ostale posebne populacije

Podaci o primeni tadalafila kod pacijenata starijih od 65 godina u kliničkim studijama, bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili lečenju benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim ispitivanjima primene tadalafila po potrebi u terapiji erektilne disfunkcije, dijareja je češće prijavljivana kod pacijenata starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima primene tadalafila od 5 mg jednom dnevno za lečenje benigne hiperplazije prostate, vrtoglavica i dijareja su prijavljene češće kod pacijenata starijih od 75 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pojedinačne doze do 500 mg su primenjene kod zdravih ispitanika, a pacijentima sa erektilnom disfunkcijom su primenjivane višestruke dnevne doze do 100 mg. Neželjene reakcije su bile slične onima koje su primećene pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja treba po potrebi primeniti standardne potporne mere. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi; lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

ATC šifra: G04BE08

Mehanizam dejstva

Tadalafil je selektivni, reverzibilni inhibitor cikličnog guanozin monofosfata (cGMP)-specifične fosfodiesteraze tip 5 (PDE5). Kada seksualna stimulacija dovede do lokalnog oslobađanja azot oksida, inhibicija PDE5 tadalafilom dovodi do povećanja nivoa cGMP u *corpus cavernosum*-u. Ovo stanje dovodi do relaksacije glatkih mišića i povećanog dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta ukoliko nema seksualne stimulacije.

Efekat inhibicije PDE5 na koncentracije cGMP-a u *corpus cavernosum* takođe je primećen u glatkom mišiću prostate, mokraćne bešike i krvnim sudovima koji ih prokrvljuju. Posledično opuštanje

krvnih sudova povećava perfuziju krvi, što bi mogao da bude mehanizam kojim se ublažavaju simptomi benigne hiperplazije prostate. Navedeni efekat na krvnim sudovima može pratiti inhibicija aktivnosti aferentnog nerva u mokraćnoj bešici i opuštanje glatkih mišića prostate i bešike.

Farmakodinamsko dejstvo

In vitro studije su pokazale da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkim mišićima *corpus cavernosum*-a, vaskularnim i visceralnim glatkim mišićnim ćelijama, skeletnim mišićima, trombocitima, bubregu, plućima i malom mozgu. Efekat tadalafila je jači na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil > 10000 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim sudovima, jetri i drugim organima. Tadalafil > 10000 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim sudovima. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 je važna zbog toga što je PDE3 enzim koji ima ulogu u kontraktilnosti srca. Uz to, tadalafil otprilike 700 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju.

Tadalafil,

takođe > 10000 puta jače deluje na PDE5 nego na klasu enzima PDE7 do PDE10.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kada se primeni kod zdravih ispitanika, tadalafil ne dovodi do značajnih promena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju u poređenju sa placebom (prosečno maksimalno smanjenje od 1,6/0,8 mmHg, datim redosledom), u stojećem položaju (prosečno maksimalno smanjenje od 0,2/4,6 mmHg, datim redosledom) i ne dovodi do značajnih promena srčanog ritma.

U studiji koja je ispitivala uticaj tadalafila na vid, nije primećena smanjena sposobnost razlikovanja boja (plava/zelena) koristeći *Farnsworth-Munsell* 100 gradacioni test. Ovaj nalaz je u skladu sa malim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. Tokom svih kliničkih studija izveštaji o promenama sposobnosti razlikovanja boja su bili retki (< 0,1%).

Tri studije su sprovedene kod muškaraca kako bi se ispitao potencijalni efekat tadalafila u dozi od 10 mg na spermatogenezu (jedna šestomesečna studija) i tadalafila u dozi od 20 mg (jedna šestomesečna i jedna devetomesečna studija) koji je primenjivan svakodnevno. U dve od ove tri studije je registrovano smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano sa lečenjem tadalafilom koje nije bilo od kliničkog značaja. Ovi efekti nisu bili povezani sa promenom drugih parametara kao što je pokretljivost, morfologija i koncentracija FSH.

Eretilna disfunkcija

Sprovedene su tri kliničke studije kod 1054 pacijenta u kućnom okruženju da se definiše period do odgovora na tadalafil kada se uzima po potrebi. Tadalafil je pokazao statistički značajno poboljšanje erektilne funkcije i sposobnosti da se ostvari uspešan seksualni odnos i do 36 sati nakon uzimanja leka, kao i sposobnosti pacijenta da postigne i održi erekciju za uspešan odnos već nakon 16 minuta u poređenju sa placebom.

U ispitivanju koje je trajalo 12 nedelja kod 186 pacijenata (142 pacijenta su primala tadalafil, 44 placebo) sa sekundarnom erektilnom disfunkcijom usled povrede kičmene moždine, tadalafil je značajno popravio erektilnu funkciju što je dovelo do porasta proporcije srednjeg broja uspešnih pokušaja od 48% kod pacijenata lečenih tadalafilom u dozi od 10 mg ili 20mg (fleksibilno doziranje po potrebi) u odnosu na 17% ispitanika iz placebo grupe.

Primena tadalafila jednom dnevno u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg prvobitno je ispitana u 3 klinička ispitivanja kod 853 pacijenta različitog uzrasta (u rasponu od 21 do 82 godine) i različite etničke pripadnosti sa erektilnom disfunkcijom različitog stepena težine (blaga, umerena i teška) i različite etiologije. U dva primarna ispitivanja efikasnosti kod opšte populacije srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku bio je 57% odnosno 67% kod primene tadalafila u dozi od 5 mg i 50% kod primene tadalafila u dozi od 2,5 mg, u poređenju sa 31% i 37% kod primene placeba. Kod ispitivanja pacijenata sa erektilnom disfunkcijom kao posledicom šećerne bolesti srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku bio je 41% kod primene tadalafila u dozi od 5 mg i 46% kod primene tadalafila u dozi od 2,5 mg, dok je uspešnost kod primene placeba bila 28%. Većina pacijenata koja je učestvovala u tim ispitivanjima prethodno je imala pozitivan odgovor na lečenje inhibitorima PDE5 po potrebi. U sledećem ispitivanju 217 pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni inhibitorima PDE5 randomizovano je uzimalo ili tadalafil u dozi od 5 mg jednom dnevno ili placebo. Srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku iznosio je 68% kod pacijenata koji su uzimali tadalafil i 52% kod pacijenata koji su uzimali placebo.

Benigna hiperplazija prostate

Tadalafil je ispitan u 4 klinička ispitivanja u trajanju od 12 nedelja u kojima je učestvovalo 1500 pacijenata sa znakovima i simptomima benigne hiperplazije prostate. Poboljšanje ukupnog rezultata na Međunarodnoj skali simptoma prostate (IPSS) nakon primene tadalafila u dozi od 5 mg u četiri navedena ispitivanja iznosilo je -4,8, -5,6, -6,1 odnosno -6,3 u poređenju sa rezultatima -2,2, -3,6, -3,8 odnosno -4,2 kod primene placeba. Poboljšanja ukupnog rezultata na Međunarodnoj skali simptoma prostate nastupila su već nakon 1 nedelje. U jednom ispitivanju u kojem je kao aktivni poredbeni lek primenjen tamsulosin u dozi od 0,4 mg poboljšanje ukupnog rezultata na Međunarodnoj skali simptoma prostate iznosilo je -6,3 kod primene tadalafila u dozi od 5 mg, -5,7, kod primene tamsulozina i -4,2 kod primene placeba.

U jednom od tih ispitivanja procenjeno je poboljšanje erektilne disfunkcije i ublažavanje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate kod pacijenata kod kojih su postojala oba navedena stanja. Poboljšanja erektilne funkcije prema međunarodnom indeksu erektilne funkcije odnosno poboljšanja ukupnog rezultata na Međunarodnoj skali simptoma prostate u tom su ispitivanju iznosila 6,5 odnosno -6,1 nakon primene tadalafila u dozi od 5 mg u poređenju sa vrednostima od 1,8 odnosno -3,8 nakon primene placeba. Prosečan udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku iznosio je 71,9% kod primene tadalafila u dozi od 5 mg u poređenju sa 48,3% nakon primene placeba.

Održavanje učinka procenjeno je u otvorenom produžetku jednog ispitivanja u kojem je poboljšanje ukupnog rezultata na Međunarodnoj skali simptoma prostate primećeno u 12. nedelji održano tokom jedne dodatne godine lečenja lekom tadalafil u dozi od 5 mg.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa Dišenovom mišićnom distrofijom (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)) sprovedena je studija koja nije pokazala efikasnost primene tadalafila. Randomizovana, dvostruko-slepa, placebom kontrolisana, paralelna, trostruka studija sa tadalafilom sprovedena je kod 331 dečaka, uzrasta 7-14 godina sa DMD i koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvatilo period u trajanju od 48 nedelja dvostruko-slepor perioda tokom kojeg su nasumično odabrani pacijenti uzimali dnevno po 0,3 mg/kg tadalafila, 0,6 mg/kg tadalafila ili placebo. Tadalafil se nije pokazao kao efikasan u usporavanju opadanja pokretljivosti, prilikom merenja pređene distance nakon 6 minuta hoda (engl. *6 minute walk distance* - 6MWD): srednja vrednost promene najmanjeg kvadrata (*least squares*-LS) u 48. nedelji testa 6MWD bila je -51,0 m u placebo grupi, u poređenju sa -64,7 m kod grupe ispitanika koji su uzimali 0,3 mg/kg tadalafila ($p=0,307$), i -59,1 m u grupi ispitanika koji su uzimali 0,6 mg/kg ($p=0,538$) tadalafila. Dodatno, nije bilo dokaza o efikasnosti ni u sekundarnim analizama ove studije. Sveobuhvatni rezultati bezbednosti iz ove studije su bili generalno dosledni već poznatom bezbednosnom profilu tadalafila i očekivanim neželjenim događajima u pedijatrijskoj populaciji sa DMD na terapiji kortikosteroidima.

Evropska agencija za lekove je obustavila obavezu podnošenja rezultata studija u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije. Za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tadalafil se brzo resorbuje nakon oralne primene i dostiže prosečnu maksimalnu koncentraciju u plazmi C_{max} prosečno 2 sata nakon unošenja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon oralne primene nije utvrđena. Brzina i stepen resorpcije tadalafila ne zavise od unosa hrane, zbog čega se lek Megatop može uzeti sa hranom ili bez nje. Vreme doziranja (ujutro ili uveče) nije imalo klinički značajan efekat na brzinu i stepen resorpcije.

Distribucija

Prosečni volumen distribucije od približno 63 L, pokazuje da se tadalafil distribuira u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama, 94% tadalafila u plazmi je vezano za proteine. Vezivanje za proteine nije umanjeno kod oštećenja funkcije bubrega.

Manje od 0,0005% primenjene doze se pojavljuje u spermi kod zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Tadalafil se predominantno metaboliše preko citohrom P450 (CYP) 3A4 izoforme. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13000 puta manje aktivan od tadalafila za PDE5. Kao posledica toga, ne očekuje se da bude klinički aktivan pri posmatranim koncentracijama ovog metabolita.

Eliminacija

Prosečni klirens tadalafila nakon oralne primene je 2,5 L/h i srednje poluvreme eliminacije je 17,5 sati kod zdravih ispitanika. Tadalafil se uglavnom izlučuje kao neaktivni metabolit, najviše putem fecesa (približno 61% doze) i u manjoj meri urinom (približno 36% doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila je linearna kod zdravih ispitanika i zavisna od vremena i doze. U doznom intervalu od 2,5 do 20 mg, izloženost leku (PIK) raste proporcionalno dozi. Stanje ravnoteže koncentracije u plazmi se postiže nakon 5 dana doziranja jednom dnevno.

Farmakokinetički parametri određeni na populaciji pacijenata sa erektilnom disfunkcijom su slični farmakokinetičkim parametrima ispitanika bez erektilne disfunkcije.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Zdravi stariji pacijenti (65 i više godina) su imali smanjen klirens tadalafila nakon oralne primene, što je dovelo do povećanja sistemske izloženosti leku (PIK) za 25% u odnosu na zdrave ispitanike od 19-45 godina. Uticaj godina pacijenta nije klinički značajan i ne zahteva prilagođavanje doze.

Insuficijencija bubrega

U kliničkim farmakološkim studijama gde je primenjivana pojedinačna doza tadalafila (5-20 mg), sistemska izloženost (PIK) je bila približno dva puta veća kod ispitanika sa blagom (klirens kreatinina 51-80 mL/min) ili umerenim (klirens kreatinina 31-50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega kao i kod ispitanika sa terminalnim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi, C_{max} je bila 41% veća nego kod zdravih ispitanika.

Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

Insuficijencija jetre

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A i B) je slična kao kod zdravih pacijenata kada se primeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbednosti tadalafila kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klase C) su ograničeni. Ne postoje raspoloživi podaci o primeni tadalafila jednom dnevno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ukoliko namerava da propiše dnevni režim doziranja, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po pacijenta.

Pacijenti sa dijabetesom

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod pacijenata sa dijabetesom je bila približno 19% manja od vrednosti PIK kod zdravih ispitanika. Ova razlika ne zahteva podešavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni kod ljudi.

Nije bilo dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti kod pacova i miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dnevno tadalafila. U studiji pre- i postnatalnog razvoja na pacovima doza pri kojoj nije bilo zapaženih efekata je iznosila 30 mg/kg/dnevno.

Kod gravidnih ženki pacova PIK vrednost za preračunatu slobodnu frakciju leka pri ovoj dozi je bila približno 18 puta veća od PIK kod ljudi pri dozi od 20 mg.

Nije došlo do smanjenja plodnosti kod mužjaka i ženki pacova. Kod pasa, kada je primenjivan tadalafil od 6-12 meseci pri dozama od 25 mg/kg/dan (što je dovelo do najmanje 3 puta veće koncentracije [u rasponu od 3,7- 18,6] nego kod ljudi kod kojih je primenjena pojedinačna doza od 20 mg) i većim, došlo je do regresije semenog tubularnog epitela što je rezultovalo smanjenjem spermatogeneze kod nekih pasa. Videti i odeljak 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
Skrob, preželatinizovan (Starch 1500)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Kroskarmeloza-natrijum
Natrijum-laurilsulfat
Magnezijum-stearat

Film tablete:

Opadry® II 32K520055 Yellow sadrži:
Hipromeloza HPMC 2910 (E464)
Laktoza, monohidrat
Titan-dioksid (171)
Triacetin
Talk (E553b)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je providni PVC/Aclar- aluminijumski blister sa 4 film tablete. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 4 film tablete (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00442-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.05.2017.
Datum obnove dozvole: 08.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.