

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PASPORT 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 5 mg tadalafil içerir.

Yardımcı maddeler:

130,86 mg laktoz monohidrat

0.49 mg sodyum lauril sülfat

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık sarı renkte ve badem şeklinde, bir yüzünde "C 5" işareti bulunan film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

PASPORT'un etkili olabilmesi için cinsel uyarının olması gereklidir.

PASPORT kadınlarda kullanım için endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erektile disfonksiyonlu yetişkin erkeklerde kullanımı

İlişki öncesi PASPORT'un daha sık kullanımına (ör., en az haftada 2 kez) ihtiyaç duyan hastalarda, hastanın tercihine ve hekimin değerlendirmesine bağlı olarak PASPORT 5 mg tabletlerin günde 1 kez kullanıldığı doz rejimi uygun olarak değerlendirilebilir.

Bu hastalarda önerilen doz, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde bir kez 5 mg'lık tablettir.

Günlük rejimin sürekli kullanım uygunluğu, periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

Benign prostat hiperplazili yetişkin erkeklerde kullanımı

Önerilen doz, yemekle ya da yemeksiz, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde bir kez 5 mg'lık tablettir.

Eretil disfonksiyonun eşlik ettiği benign prostat hiperplazili yetişkin erkeklerde kullanımı

Önerilen doz, yemekle ya da yemeksiz, cinsel aktivitenin zamanına bakılmaksızın, her gün yaklaşık aynı saatte alınan, günde bir kez 5 mg'lık tablettir.

Uygulama şekli:

Tabletler ağız yoluyla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, eretil disfonksiyon ya da benign prostat hiperplazisinde günde tek doz sürekli (günlük rejimin sürekli kullanılması) tadalafil kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

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

Pediyatrik popülasyon: PASPORT 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı erkeklerde doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Diyabet: Diyabetli hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

PASPORT'un da dahil olduğu eretil disfonksiyon tedavisi için kullanılmakta olan bileşikler, cinsel aktivitenin önerilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kullanılmamalıdır. Hekimler, daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde, cinsel aktivitenin oluşturduğu potansiyel kardiyak riskleri göz önünde bulundurmamalıdır.

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

- Son 90 gün içinde miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar,
- Stabil olmayan angina ya da cinsel birleşme sırasında angina gelişen hastalar,
- Son 6 ayda New York Heart Association sınıflandırmasına göre "Sınıf 2" ya da daha ağır kalp yetmezliği olan hastalar,

- Kontrol edilemeyen aritmeleri, hipotansiyonu (< 90/50 mm Hg), ya da kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar,
- Son 6 ay içinde inme geçirmiş olan hastalar.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Benign prostat hiperplazisi için tadalafil tedavisine başlamadan önce hastaların prostat karsinomu açısından ya da benzer semptomlara yol açan diğer ürolojik durumlar açısından incelenmesi gereklidir.

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

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

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

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

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), PASPORT'un tek doz uygulamalarının güvenliliği ile ilgili sınırlı klinik veri mevcuttur. Erektile disfonksiyon ya da benign prostat hiperplazisi tedavisinde günde tek doz uygulaması, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Eğer bu hastalara PASPORT reçete edilirse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir bireysel yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

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

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

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

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

PASPORT ve bir alfa-blokörün birlikte kullanılmasının etkililiği yeterli bir şekilde incelenmemiştir. Kombine kullanımın kan basıncını düşürme ile sonuçlanan vazodilatör etkileri nedeniyle, BPH tedavisinde alfa-blokörler ve PASPORT'un kombinasyonu önerilmemektedir.

BPH için alfa-blokör tedavisinde olan hastalar, BPH tedavisi için günde tek doz PASPORT tedavisine başlamadan en az bir gün önce alfa-blokör tedavilerini bırakmalıdırlar.

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

PASPORT'un diğer PDE5 inhibitörleri ya da erektil disfonksiyonun diğer tedavileriyle birlikte kullanımında güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. Hastalar; PASPORT'u bu tür kombinasyonlarla almamaları için bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, bu tür kombinasyonlar önerilmemektedir.

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

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Diğer maddelerin tadalafil üzerindeki etkileri

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

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

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

Tadalafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Klinik çalışmalarda (5, 10 ve 20 mg), tadalafilin, nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir formda organik nitrat alan hastalara PASPORT uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). 150 denegın, 7 gün boyunca günde 20 mg dozda tadalafil ve değişik zamanlarda 0.4 mg dil altı nitrogliserin aldığı bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, ilaç etkileşimi 24 saatten uzun sürede sonlanmış ve son tadalafil dozundan 48 saat sonra artık tespit edilemez bir düzeye gelmiştir. Bu nedenle herhangi bir PASPORT (2.5 mg - 20 mg) dozu reçete edilmiş ve yaşamı tehdit eden bir durumda nitrat uygulanmasının tıbbi olarak gerekli görüldüğü bir hastada, nitrat uygulaması yapılmadan önce en son PASPORT dozundan en az 48 saat geçmiş olması gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar sadece yakın medikal gözetim altında ve uygun hemodinamik izlem ile uygulanmalıdır.

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

Kısıtlı sayıdaki sağlıklı gönüllüde yapılan etkileşim çalışmalarında, bu etkiler alfuzosin ve tamsulosin ile bildirilmemiştir. Ancak, alfa-blokörlerle tedavi edilen hastalarda ve özellikle

yaşlılarda tadalafil kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Tedaviler en düşük doz ile başlatılmalı ve kademeli olarak ayarlanmalıdır.

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

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 10 mg tadalafil, seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ile uygulandığında hiçbir farmakokinetik etkileşim olmamıştır. Görülen tek farmakodinamik etki, nabızdaki küçük artıştır (3.5 bpm). Her ne kadar bu etki küçük olsa da ve bu çalışmada klinik olarak anlamlılığı olmasa da, her iki ilaç birlikte kullanılırken bu durumun dikkate alınması gerekir.

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

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

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

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

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

Antidiyabetik bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: B

PASPORT kadınların kullanımı için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Tadalafil'in gebe kadınlar üzerinde kullanımına ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki direkt veya indirekt zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Tedbir amaçlı olarak gebelik süresince PASPORT'un kullanımından kaçınılması önerilir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Günde 25 mg/kg ve daha fazla tadalafil dozunun 6-12 ay boyunca verildiği köpeklerde (günlük 20 mg dozla elde edilen insan EAA'nının en az 3 katı [3.7 ila 18.6 katı] maruziyet ile) spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde değişiklikler olmuştur (bkz. bölüm 5.3).

Günlük olarak uygulanan 10 mg ve 20 mg tadalafil dozunun insanlarda spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülen çalışmalar sonucunda sperm sayısı ve konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı düşüş bulunmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profili özeti

ED ya da BPH tedavisinde PASPORT kullanan hastalarda en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve miyalji olup PASPORT dozunun artırılmasıyla insidans artar.. Bildirilen istenmeyen etkiler geçici ve genelde hafif ya da orta şiddetli olmuştur. 75 yaş üzerindeki hastalarda istenmeyen etki verileri sınırlıdır.

Aşağıdaki listede spontan raporlama ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (PASPORT ile toplam 7116 ve plasebo ile toplam 3718 hasta) erektil disfonksiyonun ilişki öncesi ve günde tek doz tedavisi ile benign prostat hiperplazisinin günde tek doz tedavisinde gözlenmiş yan etkiler verilmektedir.)

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına göre ve mutlak sıklık olarak verilmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek : İnme¹ (hemorajik olayları içeren), senkop, geçici iskemik ataklar¹, migren³
nöbetler, geçici amnezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözde ağrı hissi

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek : Ani işitme kaybı²

Kardiyak hastalıklar¹

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyonlar

Seyrek : Miyokard infarktüsü, stabil olmayan angina pektoris³, ventriküler aritmi³

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Yüz kızarıklığı

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Nazal konjesyon

Yaygın olmayan : Dispne

Seyrek : Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Dispepsi

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, gastro-özofagal reflü

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, hiperhidroz (terleme)

Seyrek : Ürtiker, Stevens-Johnson sendromu³, eksfoliyatif dermatit³

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Sırt ağrısı, miyalji, ekstremitelerde ağrı

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek : Uzamış ereksiyon, priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı¹

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

(1) Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğunluğu daha önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir (bkz. bölüm 4.4).

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

(3) Pazarlama sonrası gözlemlerde, plasebo-kontrollü çalışmalarda görülmeyen bazı advers olaylar raporlanmıştır

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar.
ATC kodu G04BE08

Etki mekanizması

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

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

Farmakodinamik özellikler

In vitro çalışmalar, tadalafilin, PDE5'in seçici bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. PDE5, korpus kavernozum düz kasında, damarlara ve iç organlara ait düz kaslarda, çizgili kaslarda, trombositlerde, böbreklerde, akciğerde ve beyincikte bulunan bir enzimdir. Tadalafil, PDE5 üzerinde diğer fosfodiesterazlara göre daha etkilidir. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp, beyin, kan damarları, karaciğer ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2 ve PDE4 enzimlerine kıyasla 10,000 kattan daha fazladır. Tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, kalp ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'ten 10,000 kattan daha fazladır. PDE3'e kıyasla, PDE5'in seçiciliği önemlidir çünkü PDE3, kardiyak kontraktile ile ilgili bir enzimdir. Buna ilave olarak tadalafilin PDE5 üzerine etkisi, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan bir enzim olan PDE6'dan yaklaşık 700 kat daha fazladır. Tadalafil aynı zamanda, PDE5 üzerine PDE7'den PDE10'a kadar olan enzimlerden yaklaşık 10,000 kattan daha fazla etkilidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plasebo alan gönüllülerle kıyaslandığında, tadalafil uygulanan sağlıklı gönüllülerin sırt üstü yatar pozisyonda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 1.6/0.8 mm Hg) ve ayakta ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında (ortalama maksimum azalma sırasıyla 0.2/4.6 mm Hg) belirgin bir fark olmazken, nabızda da anlamlı değişim olmamıştır.

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

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

gözlenmiştir. Bu etkiler, motilite, morfoloji ve folikül stimüle edici hormonlar gibi diğer parametrelerdeki değişimler ile ilişkili değildir.

Eretil disfonksiyon

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

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

Günde bir kez alınan 2.5, 5 ve 10 mg dozlardaki tadalafil, farklı yaşlardaki (yaş aralığı: 21-82) ve etnik kökenden gelen ve farklı ciddiyette (hafif, orta ve şiddetli) ve etiyojide erektil disfonksiyona sahip 853 hastanın katıldığı 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda gerçekleştirilmiş olan iki primer etkililik çalışmasında, hasta başına başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması 57 iken, plaseboda 31'dir ve bu oran plaseboda %37'ye kıyasla PASPORT 5 mg'da %67 PASPORT 2.5 mg'da %50 olmuştur. Diyabete sekonder erektil disfonksiyon hastalarının olduğu bir çalışmada, her hasta için başarılı cinsel birleşme girişimi ortalaması plaseboda %28'e kıyasla PASPORT 5 mg ve 2.5 mg'da sırasıyla %41 ve %46 olmuştur. Her üç çalışmada da hastaların çoğunluğu, daha önceden ilişki öncesi kullanılan PDE5 inhibitörleri ile tedaviye cevap vermişlerdir. Daha önce PDE5 inhibitörü kullanmamış 217 hasta daha sonraki bir çalışmada günde tek doz PASPORT 5mg ve plaseboya randomize edilmiştir. Hasta başına başarılı cinsel girişim ortalaması plaseboda % 52 iken PASPORT 5mg'da %68 olarak bulunmuştur.

Benign prostat hiperplazisi

PASPORT erkeklerde, benign prostat hiperplazisinin belirti ve semptomlarında 4 adet randomize, çok uluslu, çift-kör plasebo kontrollü, paralel-dizayn değişik yaşlardan (45-92 yaş arası) 1500 hastanın alındığı 12 haftalık etkililik ve güvenlilik çalışmasında incelenmiştir. Bu dört çalışmadan alınan verilerde, PASPORT 5mg (n=472; başlangıçtan ortalama değişim -5.0) plaseboya göre (n=735; başlangıçtan ortalama değişim -2.7) Toplam Uluslararası Prostat Semptom Skorunu iyileştirerek (IPSS; Plasebo ile karşılaştırıldığında tadalafilin ortalama tedavi farkı -2.3'tür, p< 0.001), tüm benign prostat hiperplazisi popülasyonunda istatistiksel üstünlük göstermiştir. Benzer şekilde, her bir çalışmada, 12 haftalık tedavi sonrasında PASPORT 5 mg ile tedavi edilen hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında toplam IPSS skorunda istatistiksel olarak daha fazla düşüş yaşamışlardır.

Her çalışma için veriler aşağıda gösterilmiştir.

Çalışma	Tedavi kolu	Hasta sayısı	Toplam IPSS		
			Başlangıç değeri (±SD)	Başlangıçtan farkı	Fark (%95 CI) Plaseboya karşı
LVHG	Tadalafil 5 mg	205	17.3 (±5.97)	-4.8	-2.6 ^a

	Plasebo	205	17.1 (±6.36)	-2.2	(-3.7, -1.5)
LVHJ	Tadalafil 5 mg	160	17.1 (±6.06)	-5.6	-1.9 ^b (-3.2, -0.6)
	Plasebo	164	16.6 (±5.99)	-3.6	
LVHR	Tadalafil 5 mg	206	18.5 (±5.78)	-6.1	-2.3 ^a (-3.5, -1.2)
	Plasebo	194	18.2 (±5.33)	-3.8	
LVID	Tadalafil 5 mg	171	17.2 (±4.91)	-6.3	-2.1 ^c (-3.3, -0.8)
	Tamsulosin 0.4 mg	165	16.8 (±5.31)	-5.7	-1.5 ^d (-2.8, -0.2)
	Plasebo	172	17.4 (±5.97)	-4.2	-

a p<0.001 plaseboya karşı, b p=0.004 plaseboya karşı, c p=0.001 plaseboya karşı,
d p=0.023 plaseboya karşı

Plasebo ile karşılaştırıldığında tadalafil grubundaki toplam IPSS deki iyileşme LVHJ ve LVID çalışmalarından elde edilen entegre verilerde 1 hafta gibi erken bir sürede (ortalama fark -1.3, p<0.001) ve LVHR çalışmasında iki haftada (ortalama fark -1.8, p<0.001) ortaya çıkmıştır.

Hastaların 12 haftalık çift-kör tedavi periyodundan sonra 1 yıl boyunca PASPORT 5mg aldıkları kontrollü LVGH çalışmasının uzun süreli, açık etiketli uzatma fazında, çift-kör tedavinin 12. haftasında tadalafil tarafından sağlanan toplam IPSS deki iyileşme bir yıl boyunca muhafaza edilmiştir.

Benign prostat hiperplazisi Etki İndeksi (BII) için, sekonder anahtar etkililik ölçümü, PASPORT 5 mg, (n=735, başlangıçtan ortalama değişim -1.6) BII'nin iyileştirilmesinde (plasebo ile karşılaştırıldığında tadalafil için ortalama tedavi farkı -0.7, p<0.001) plaseboya göre (n=725, başlangıçtan ortalama değişim -0.9), 4 çalışmadan elde edilen entegre verilerde istatistiksel üstünlük göstermiştir.

Günde tek doz PASPORT'un, erektil disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisinin semptomlarının tedavisinde her iki koşula sahip olan hastalarda etkili olduğu, bu popülasyonda günde tek doz PASPORT'un spesifik olarak etkililik ve güvenliliğinin araştırıldığı plasebo kontrollü, çift-kör, paralel-kol etkililik ve güvenlilik çalışmalarından birinin sonuçları (çalışma LVHR) temel alınarak gösterilmiştir. Bu erektil disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisi çalışmasında, toplam IPSS için (ortalama tedavi farkı, -2.3; p<0.001) ve Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi Eretil Fonksiyon i (IIEF EF) alan skoru (ortalama tedavi farkı,4.7; p<0.001) PASPORT 5 mg plaseboya göre istatistiksel olarak üstünlük göstermiştir. Bu çalışmada hastaya göre ortalama başarılı cinsel ilişki girişimi plasebo kullanan hastalarda %48.3 iken, PASPORT 5mg hastaları için % 71.9 olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi tadalafilin dokulara dağıldığını gösterecek şekilde yaklaşık 63 litredir. Terapötik konsantrasyonlarda, plazmadaki tadalafilin %94'ü proteinlere bağlıdır. Protein bağlaması, böbrek fonksiyonu bozukluğundan etkilenmemektedir. Sağlıklı gönüllülerin semeninde uygulanan dozun % 0.0005'inden azı görünmüştür.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Böbrek yetmezliği:

Tek-doz tadalafil (5-20 mg) kullanılarak gerçekleştirilen klinik farmakoloji çalışmalarında, hafif (kreatinin klerensi 51 ila 80 ml/dak) veya orta ciddiyette (kreatinin klerensi 31 ila 50 ml/dak) böbrek

bozukluğu bulunan gönüllülerde ve son-aşama böbrek hastalığı olan diyalize giren gönüllülerde tadalafil maruziyeti (EAA), yaklaşık iki katına çıkmıştır. Hemodiyaliz hastalarında C_{maks} değerleri, sağlıklı gönüllülerinkinden %41 daha fazla olmuştur. Hemodiyalizin tadalafil eliminasyonuna katkısı ihmal edilebilir düzeydedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A ve B) tadalafil maruziyeti (EAA), sağlıklı gönüllülere 10 mg'lık doz uygulandığındaki ile benzerdir. şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C), PASPORT'un güvenliliği ile ilgili kısıtlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer bozukluğu olan hastalara günde tek doz tadalafil uygulaması ile ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Eğer PASPORT, günde tek doz alınmak üzere reçete edilmişse, hastaya ilacı reçete eden hekim tarafından detaylı bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Diyabetli hastalar:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Günde 1000 mg/kg' a kadar olan tadalafil dozlarında ilaç uygulanmış olan sığan ya da farelerde, teratojenisite, embriyotoksisite veya fötotoksisiteye dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Sığanlar üzerinde yapılmış olan bir prenatal ve postnatal geliştirme çalışmasında, hiçbir etkinin gözlenmediği doz günde 30 mg/kg olmuştur. Gebe sığanda, bu dozdaki hesaplanmış serbest ilaç için EAA, insanlar için 20 mg dozunda görülen EAA'nın yaklaşık 18 katı kadardır.

Erkek ve dişi sıçanlarda hiçbir fertilitte bozukluğu görülmemiştir. 6-12 ay boyunca, günde 25mg/kg (tek bir 20 mg'lık doz verilen insanlardaki maruziyetin en az 3 katı fazla maruziyetle [3.7-18.6 aralığı] sonuçlanacak şekilde) ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerin bazılarında spermatogenezde azalmayla sonuçlanan seminifer tübül epitelinde regresyon meydana gelmiştir (bkz. bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kroskarmeloz sodyum

Hidroksipropilselüloz

Mikrokristalin selüloz

Sodyum laurilsülfat

Magnezyum sterat

Hipromelloz

Triasetin

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, alüminyum/PVC/PE/PCTFE blister ambalajlarda 14 ve 28 film kaplı tablet.

Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dista İlaç Tic. Ltd. Şti.
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3
34662 Altunizade – İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

136/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.11.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ