CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Medreg, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera syldenafilu cytrynian w ilości odpowiadającej 100 mg syldenafilu (*Sildenafilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieskie, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału, z wytłoczonym „126” na jednej stronie i „J” na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sildenafil Medreg jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.
W celu skutecznego działania produktu leczniczego niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Stosowanie u dorosłych:
Zalecaną dawką jest 50 mg syldenafilu przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sildenafil Medreg częściej niż raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Sildenafil Medreg jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania produktu leczniczego może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu leczniczego na czczo (patrz punkt 5.2).

Dawka 25 mg nie może być uzyskana z produktu leczniczego Sildenafil Medreg, 100 mg. W celu podania dawki 25 mg należy zastosować inny produkt leczniczy.

Szczególne populacje pacjentów
Osoby w podeszłym wieku
Dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym nie jest wymagane (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek
Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” dotyczą także pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, a w razie konieczności do 100 mg.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, a w razie konieczności do 100 mg.

Dzieci i młodzież
Sildenafil Medreg nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze
U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4, należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg (patrz punkt 4.5). Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie zaleca się stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).
W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu α-adrenolitycznym stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ze względu na wpływ syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafilu z produktami leczniczymi uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiejkolwiek postaci.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, ze stymulatorami cyklazy guanylowej, takimi jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może doprowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

Produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafilu nie należy stosować u mężczyzn, u których aktywność seksualna nie jest wskazana (np. pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Syldenafil jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w następujących grupach pacjentów, dlatego stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi < 90/50 mmHg), po niedawno przebytym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego, należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego przyczyn.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka
Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki, związanych z czasem stosowania produktu leczniczego Sildenafil Medreg, ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemiarowość komorowa, krwotok naczyniowo-mózgowo, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z tych pacjentów, ale nie wszyscy, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W pojedynczych przypadkach byli to pacjenci, u których powyższe zaburzenia wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafilu zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami, a czynnikami, które je mogły wywołać.

Priapizm
Produkty lecznicze przeznaczone do leczenia zaburzeń erekcji, w tym zawierające syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) oraz z chorobami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Po dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających syldenafil zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji.

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji
Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilu (REVATIO) czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego, nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Zaburzenia widzenia
W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). Przypadki niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie i w badaniach obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia przerwali przyjmowanie tabletek syldenafilu i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu α-adrenolitycznym
Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafilu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu α-adrenolitycznym, ponieważ jednoczesne ich stosowanie może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego produkty lecznicze o działaniu α-adrenolitycznym powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie
Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. Dlatego u tych pacjentów syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego.

Kobiety
Produkt leczniczy Sildenafil Medreg nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilu

Badania in vitro
Syldenafil metabolizowany jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450, głównie jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9. Dlatego inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafilu.

Badania in vivo
Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna). Pomimo, iż u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu z inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV będącego bardzo silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na układ enzymatyczny cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru, inhibitora proteazy HIV będącego inhibitorem CYP3A4 w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 140% i wzrost AUC syldenafilu o 210%. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że zastosowanie silniejszych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol i itrakonazol, mogłoby wywierać silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu jednocześnie z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafilu o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max}, t_{max}, stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilu oraz jego głównych krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia syldenafilu w surowicy o 56%.

Sok grejpfrutowy będący słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilu w surowicy.

Jednorazowe dawki produktów leczniczych zobojętniających kwas solny (wodorotlenek magnezu, wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilu ze wszystkimi produktami leczniczymi. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę syldenafilu podczas jednoczesnej terapii produktami leczniczymi z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, produktów leczniczych o działaniu β-adrenolitycznym czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19), w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i C_{max} syldenafilu o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Nikorandyl – jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu może powodować poważne interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro
Syldenafil jest słabym inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC50 > 150 μM). Biorąc pod uwagę, że największe stężenia syldenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około 1 μM, jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy Sildenafil Medreg wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

Nie ma danych dotyczących interakcji syldenafilu z nieswoistymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina lub dipirydamol.

Badania in vivo
W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Dlatego jednoczesne stosowanie syldenafilu i produktów leczniczych uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiejkolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riociguat: Badania przedkliniczne wykazały dodatkowe ogólnoustrojowe działanie obniżające ciśnienie krwi, gdy inhibitory PDE5 podawano w połączeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie wykazano korzystnych efektów klinicznych takiego połączenia w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym z syldenafilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu α-adrenolitycznym może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych, produkt leczniczy o działaniu α-adrenolitycznym doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign prostatic hyperplasia*, BPH), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilu (50 mg) jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasilał obniżającego ciśnienie krwi działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których przeciętne największe stężenie alkoholu we krwi wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi o działaniu hipotensyjnym: produktami leczniczymi o działaniu moczopędnym, produktami leczniczymi o działaniu beta-adrenolitycznym, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, produktami leczniczymi o działaniu przeciwnadciśnieniowym (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), produktami leczniczymi blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami wapnia i produktami leczniczymi blokującymi receptory α-adrenergiczne. W specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu (100 mg) i amlodypiny stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilu (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) nie wpływał w stanie równowagi stężeń na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz C_{max} bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

Przyjęcie pojedynczej dawki syldenafilu w stanie stabilnego wysycenia sakubitrylem z walsartanem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi niż w przypadku podawania sakubitrylu z walsartanem w monoterapii. W związku z tym należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie syldenafilem u pacjentów leczonych sakubitrylem z walsartanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Syldenafil nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu syldenafilu podanego doustnie nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Syldenafil może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie syldenafilu zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Sildenafil Medreg oparto na danych dotyczących 9570 pacjentów w 74 podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należał ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, zatkany nos, zawroty głowy, mdłości, uczucie gorąca, problemy z widzeniem, cyjanopsja (widzenie na niebiesko) oraz widzenie niewyraźne.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe rzetelne ustalenie częstości występowania tychże działań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych. Działania te pogrupowano ze względu na układy narządów, w obrębie których je stwierdzano, i częstość ich występowania (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) i rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane z częstością większą niż u pacjentów przyjmujących placebo, w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	katar
Zaburzenia układu immunologicznego	

Niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	bóle głowy
Często	zawroty głowy
Niezbyt często	senność, niedoczulica
Rzadko	udar naczyniowy mózgu, przemijający atak niedokrwienny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zaburzenia łzawienia**, ból oka, światłowstręt, widzenie błysków światła, przekrwienie oka
Rzadko	niezwiązana z zapaleniem tętnic przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, astenopia, męty w ciele szklistym, zaburzenie tęczówki, mydriasis, widzenie aureoli wokół światła, obrzęk oka, opuchnięcie oka, zaburzenie oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oczu, zaburzenia czucia w oku, obrzęk powiek, przebarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	zawroty głowy, szum w uszach
Rzadko	utrata słuchu
Zaburzenia naczyniowe	
Często	uczucie gorąca, uderzenie gorąca
Niezbyt często	nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, arytmia komorowa, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	uczucie zatkanego nosa
Niezbyt często	krwawienie z nosa, zatkanie zatok
Rzadko	ucisk w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	nudności, niestrawność
Niezbyt często	refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, ból w górnej części brzucha, suchość w ustach
Rzadko	niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wysypka
Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Steven Johnson Syndrome* - SJS)*, martwica toksyczna naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis* - TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	ból mięśni, bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	

Rzadko	hematospermia, krwawienie z prącia, priapizm, zwiększona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca
Rzadko	drażliwość
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	przyspieszona akcja serca

* Zgłaszane tylko po wprowadzeniu do obrotu
** Wizualne zniekształcenia kolorów: chloropsja, chromatopsja, cyjanopsja, erytropsja i ksantopsja
*** Zaburzenia łzawienia: suchość oczu, zaburzenie wydzielania łez i łzawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki produktu leczniczego dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (bóle głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach przedawkowania, w zależności od objawów należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04B E03.

Mechanizm działania
Syldenafil jest przeznaczony do podawania doustnego, w leczeniu zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na

izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Działanie farmakodynamiczne
Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, biorący udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, syldenafil działa na PDE5, 9 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że mediana czasu osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg.
Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczynia krwionośne działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu poziomu cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe, doustne dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki syldenafilu 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (CAD)(>70% zwężenia, co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie ciśnienia skurczowe i rozkurczowe w spoczynku obniżały się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym oceniono 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną dławicą piersiową, którzy stale przyjmowali produkty lecznicze przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg produktu leczniczego, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki żółtej, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy

okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Po podaniu jednorazowej, doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych
W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę produktu leczniczego, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.
Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w wieku podeszłym (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na niezmienionym poziomie.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań w leczeniu zaburzeń erekcji syldenafilem dla wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2 (Dzieci i młodzież).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Syldenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25-63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym, wartości AUC i C_{max} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} syldenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%.

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w 96%; powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

W ejakulacie zdrowych ochotników, którym podano jednorazowo 100 mg syldenafilu, po 90 minutach znajdowało się mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng).

Metabolizm
Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ izoenzymów mikrosomalnych wątroby - CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na około 50% siły działania macierzystego produktu leczniczego, natomiast jego stężenie w osoczu odpowiada około 40% stężenia syldenafilu. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

Eliminacja
Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Syldenafil zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów
Osoby w podeszłym wieku
U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało, że stężenie produktu leczniczego i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 – 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafilu w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek
U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio do 126% i do 73%. Pomimo tego, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafilu zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamiennie zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby
U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Child-Pugh'a), klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 84%) i C_{max} (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Indygokarmina (E132), lak
Hypromeloza 5 cp
Triacetyna

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

Blistry PVC/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium.
Opakowanie zawiera: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 20, 24, 28 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22377

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-04-07
Data wydania ostatniego przedłużenia okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-09-23

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-02-01