

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Zenavil 10 mg filmom obložene tablete

Zenavil 20 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg tadalafil.

Svaka 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg tadalafil.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza

Svaka 10 mg filmom obložena tableta sadrži 122,75 mg laktoze hidrata

Svaka 20 mg filmom obložena tableta sadrži 245,5 mg laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

10 mg tablete su narančastosmeđe, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete s promjerom jezgre 8 mm

20 mg tablete su žute, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete s promjerom jezgre 10,3 mm

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca. Za djelotvornost tadalafil kod liječenja erektilne disfunkcije potrebna je seksualna stimulacija.

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a u odraslih bolesnika, u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti (vidjeti dio 5.1).

Dokazana je djelotvornost u idiopatskoj plućnoj arterijskoj hipertenziji (IPAH) kao i u plućnoj arterijskoj hipertenziji povezanoj s kolagenozom krvnih žila.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Erektilna disfunkcija u odraslih muškaraca*

Općenito se preporučuje doza od 10 mg koja se uzima prije očekivane seksualne aktivnosti, s hranom ili bez nje. U bolesnika u kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne izazove odgovarajući učinak može se pokušati s dozom od 20 mg. Lijek se može uzeti barem 30 minuta prije seksualne aktivnosti.

Najčešća učestalost doziranja smije biti jednom na dan.

Tadalafil od 10 mg i 20 mg namijenjen je za primjenu prije očekivane seksualne aktivnosti i ne preporučuje se kontinuirana svakodnevna primjena.

Primjerenost kontinuirane svakodnevne primjene lijeka treba povremeno iznova procijeniti.

##### *Plućna arterijska hipertenzija*

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a. Preporučena doza je 40 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

##### *Odrasli muškarci s erektilnom disfunkcijom:*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, 10 mg je maksimalna preporučena doza za liječenje po potrebi. Doza primijenjena jedanput na dan za liječenje erektilne disfunkcije nije preporučena za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.)

##### *Plućna arterijska hipertenzija:*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se početna doza od 20 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena tadalafil se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije*

##### *Odrasli muškarci s erektilnom disfunkcijom:*

Za liječenje erektilne disfunkcije primjenom tadalafil po potrebi preporučena doza tadalafil je 10 mg, a uzima se prije očekivane seksualne aktivnosti, s hranom ili bez nje. Malobrojni su klinički podaci o sigurnosti primjene tadalafil u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C); ukoliko se propisuje, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafil u dozama većim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Primjena tadalafil jedanput na dan za liječenje erektilne disfunkcije nije procijenjena u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije; ukoliko se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Plućna arterijska hipertenzija:*

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva s primjenom jedne doze od 10 mg u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B), može se razmotriti početna doza od 20 mg jedanput na dan. Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafil ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Bolesnici sa šećernom bolešću*

##### *Odrasli muškarci s erektilnom disfunkcijom:*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika sa šećernom bolešću.

##### *Pedijatrijska populacija*

U pedijatrijskoj populaciji nema relevantne primjene tadalafil povezane s liječenjem erektilne disfunkcije.

Sigurnost i djelotvornost tadalafil u pedijatrijskoj populaciji još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

#### Način primjene

Tablete za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Smatra se da je to posljedica kombiniranog djelovanja nitrata i tadalafila na signalni put dušikova oksida/cGMP-a. Stoga je primjena tadalafila kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Tadalafil se ne smije primjenjivati u muškaraca sa srčanim bolestima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost. Liječnici moraju razmotriti potencijalni rizik za srce tijekom seksualne aktivnosti u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolešću.

Sljedeće skupine bolesnika s kardiovaskularnom bolešću nisu bile uključene u klinička ispitivanja pa je primjena tadalafila u tim skupinama kontraindicirana:

- bolesnici koji su u prethodnih 90 dana pretrpjeli infarkt miokarda.
- bolesnici s nestabilnom anginom ili anginom koja se javlja tijekom spolnog odnosa.
- bolesnici u kojih je u posljednjih 6 mjeseci došlo do zatajivanja srca 2. ili višeg stupnja prema NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji.
- bolesnici s nekontroliranim aritmijama, hipotenzijom (< 90/50 mmHg) ili nekontroliranom hipertenzijom.
- bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar.

Tadalafil je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora PDE5, uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Prije liječenja tadalafilom

Prije razmatranja farmakološkog liječenja treba uzeti anamnezu bolesnika te obaviti fizikalni pregled kako bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i utvrdili njezini mogući uzroci.

Prije uvođenja bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije liječnici trebaju razmotriti kardiovaskularni status svojih bolesnika jer se uz seksualnu aktivnost veže određen stupanj srčanog rizika. Tadalafil ima vazodilatacijska svojstva koja dovode do blagih i prolaznih sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1) i tako pojačavaju hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3).

Procjena erektilne disfunkcije treba uključivati utvrđivanje potencijalnih osnovnih uzroka te određivanje primjerene terapije nakon odgovarajuće liječničke procjene. Nije poznato je li je tadalafil djelotvoran u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu u zdjelici ili radikalnoj prostatektomiji pri kojoj nisu očuvani živci.

##### Kardiovaskularni događaji

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pectoris, ventrikularnu aritmiju, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, bol u prsištu, palpitacije i tahikardiju prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet i/ili u kliničkim ispitivanjima. U većine bolesnika u kojih su prijavljeni navedeni događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika.

Međutim, nije moguće sa sigurnošću odrediti jesu li ti događaji izravno povezani s navedenim faktorima rizika, tadalafilom, seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

U klinička ispitivanja PAH-a nisu bile uključene sljedeće skupine bolesnika s bolestima srca i krvnih žila:

- bolesnici s klinički značajnom bolešću aortnog i mitralnog zaliska
- bolesnici s konstrikcijom perikarda
- bolesnici s restriktivnom ili kongestivnom kardiomiopatijom
- bolesnici sa značajnom disfunkcijom lijeve klijetke
- bolesnici sa životno ugrožavajućim aritmijama
- bolesnici sa simptomatskom bolešću koronarnih arterija
- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom.

Budući da ne postoje klinički podaci o sigurnosti tadalafila u tih bolesnika, primjena tadalafila se ne preporučuje.

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status bolesnika s okluzivnom bolešću plućnih vena (OBPV). S obzirom da ne postoje klinički podaci o primjeni tadalafila u bolesnika s okluzivnom bolešću vena, ne preporučuje se primjena tadalafila u takvih bolesnika. Pojave li se kod primjene tadalafila znakovi plućnog edema, treba uzeti u obzir mogućnost pridruženog OBPV-a.

Tadalafil ima sistemske vazodilatacijske učinke koji mogu rezultirati prolaznim sniženjem krvnog tlaka. Liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li ti vazodilatacijski učinci nepovoljno djelovati na bolesnike s određenim komorbiditetima, kao što su teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke, dehidracija, autonomna hipotenzija ili hipotenzija u mirovanju.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa1-receptora istodobna primjena tadalafila može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

U bolesnika koji istodobno primaju antihipertenzive, tadalafil može izazvati sniženje krvnog tlaka. Kada se započinje liječenje tadalafilom, treba napraviti odgovarajuću kliničku procjenu moguće prilagodba doze antihipertenziva.

#### Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), i slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila. Što se tiče nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštrine vida i/ili distorzije vida, prestanu uzimati tadalafil i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, uključujući retinitis pigmentosa, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te se primjena ovog lijeka u tih bolesnika ne preporučuje.

#### Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija i prethodan gubitak sluha u anamnezi), bolesnicima treba savjetovati da prestanu uzimati tadalafil i odmah zatraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

#### Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Postoje ograničeni klinički podaci o sigurnosti primjene jednokratne doze tadalafila za liječenje erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) i plućnom arterijskom hipertenzijom nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje. Primjena jedanput na dan, kako za liječenje erektilne disfunkcije tako i za liječenje benigne hiperplazije prostate, nije ispitana u bolesnika s insuficijencijom jetre. Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika.

#### Prijapizam i anatomska deformacija penisa

U muškaraca liječenih inhibitorima PDE5 prijavljeni su slučajevi prijavizma. Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od četiri sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije. Tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformacijama penisa (poput angulacije, kavernoze fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijavizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

#### Primjena s induktorima ili inhibitorima CYP3A4

Savjetuje se oprez kod propisivanja tadalafila bolesnicima koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itraconazol i eritromicin) jer je kod kombinacije navedenih lijekova primijećena povećana izloženost tadalafilu (AUC) (vidjeti dio 4.5).

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika na kroničnoj terapiji snažnim induktorima izoenzima CYP3A4, poput rifampicina (vidjeti dio 4.5).

#### Tadalafil i drugi lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost istovremene primjene tadalafila s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erektilnu disfunkciju. Bolesnicima treba napomenuti da ne uzimaju tadalafil s tim lijekovima.

#### Prostaciklin i njegovi analozi

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene tadalafila i prostaciklina ili njegovih analoga nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

#### Bosentan

Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

#### Zenavil sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Provedena su ispitivanja interakcija s tadalafilom u dozama od 10 mg i/ili 20 mg, kako je opisano u nastavku. U ispitivanjima interakcija u kojima je tadalafil primijenjen samo u dozi od 10 mg ne mogu se u potpunosti isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

#### Učinci drugih lijekova na tadalafil

##### *Inhibitori citokroma P450*

Tadalafil se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4.

Selektivni inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg na dan) udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu nakon jedne doze (10 mg) i povećao C<sub>max</sub> za 15% u odnosu na vrijednosti AUC-a i C<sub>max</sub> kod primjene samog tadalafila.

Ketokonazol (400 mg na dan) je učetverostručio izloženost (AUC) tadalafilu nakon jedne doze (20 mg) i povećao C<sub>max</sub> za 22%.

Inhibitor proteaze ritonavir (200 mg dvaput na dan), koji inhibira CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu (20 mg) nakon jedne doze, ali nije utjecao na C<sub>max</sub>.

Ritonavir (500 mg ili 600 mg dvaput na dan) je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon primjene jedne doze za 32%, a smanjio C<sub>max</sub> za 30%. Iako specifične interakcije nisu ispitane, druge inhibitore proteaze, poput sakvinavira, i druge inhibitore CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, itraconazola i soka od grejpa, treba primjenjivati uz oprez jer se očekuje da bi ti lijekovi mogli dovesti

do povećanja koncentracije tadalafila u plazmi (vidjeti dio 4.4). Kao posljedica toga mogla bi se povećati incidencija nuspojava navedenih u dijelu 4.8.

#### *Prijenosnici*

Nije poznata uloga prijenosnika (primjerice, p-glikoproteina) u raspoloživosti tadalafila. Stoga su moguće interakcije između lijekova uslijed inhibicije prijenosnika.

#### Induktori citokroma P450

##### *Antibiotici (npr. rifampicin)*

Induktor izoenzima CYP3A4 rifampicin (600 mg na dan) smanjio je AUC tadalafila za 88% i Cmax za 46%, u odnosu na vrijednosti AUC-a i Cmax kod primjene samog tadalafila (10 mg). Očekuje se da bi smanjena izloženost mogla umanjiti djelotvornost tadalafila, ali razmjer smanjenja djelotvornosti nije poznat.

Drugi induktori CYP3A4, poput fenobarbitola, fenitoina i karbamazepina, također mogu smanjiti koncentracije tadalafila u plazmi.

##### *Antagonisti receptora endotelina-1 (npr. bosentan)*

Bosentan (125 mg dvaput na dan), supstrat CYP2C9 i CYP3A4 i umjeren induktor CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19, je nakon istodobne primjene višestrukih doza smanjio sistemsku izloženost tadalafilu (40 mg jedanput na dan) za 42%, a Cmax za 27%. Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tadalafil nije utjecao na izloženost (AUC i Cmax) bosentanu ili njegovim metabolitima.

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost kombinacija tadalafila i drugih antagonista receptora endotelina-1.

#### Učinci tadalafila na druge lijekove

##### *Nitrati*

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil (5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Ova je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3). Na temelju rezultata iz kliničkog ispitivanja u kojem je 150 ispitanika primalo dozu od 20 mg tadalafila na dan tijekom 7 dana i dozu od 0,4 mg nitroglicerina primijenjena sublingvalno u različito doba, ta je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva 48 sati nakon primjene posljednje doze tadalafila. Stoga u bolesnika kojima je propisana bilo koja doza tadalafila (5 mg - 20 mg), a u kojih je primjena nitrata medicinski nužna u situaciji opasnoj po život, treba proći najmanje 48 sati od posljednje doze tadalafila prije nego što se razmotri primjena nitrata. U takvim okolnostima nitrate treba primijeniti isključivo pod strogim nadzorom liječnika i uz odgovarajuće hemodinamičko praćenje.

##### *Antihipertenzivi (uključujući blokatore kalcijevih kanala)*

Istodobna primjena doksazosina (4 mg i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Ovaj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ovi učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina. Ipak, tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika liječenih alfa-blokatorima, a naročito u starijih bolesnika. Liječenje treba započeti najmanjom dozom i postupno je povećavati.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima proučavao se potencijal tadalafila da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenziva, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima, uključujući blokatore kalcijevih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tiazidske diuretike (bendrofluazid) i blokatore receptora angiotenzina II (različite vrste i doze, samostalno ili u kombinaciji s tiazidima, blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima i/ili alfa-



blokatorima). Tadalafil (10 mg, osim u ispitivanjima s blokatorima receptora angiotenzina II i amlodipinom, gdje je primijenjena doza od 20 mg) ni s jednom od navedenih skupina nije imao klinički značajne interakcije. U drugom kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil (20 mg) je ispitivan u kombinaciji s najviše 4 skupine antihipertenziva. U bolesnika koji su uzimali nekoliko antihipertenziva činilo se da su izmjerene promjene krvnog tlaka povezane sa stupnjem kontrole krvnog tlaka. U tom je pogledu u ispitanika u kojih je krvni tlak bio dobro kontroliran smanjenje bilo minimalno i podjednako onomu primijećenom u zdravih ispitanika. U ispitanika u kojih krvni tlak nije bio kontroliran smanjenje je bilo veće, ali u većine ispitanika nije bilo povezano s hipotenzivnim simptomima. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka koje je (uz izuzetak alfa-blokatora - vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno.

Analiza podataka iz faze III kliničkih ispitivanja nije pokazala razliku u nuspojavama među bolesnicima koji su uzimali tadalafil sa ili bez antihipertenziva. Međutim, bolesnicima treba dati odgovarajuće kliničke preporuke o mogućem sniženju krvnog tlaka kod liječenja antihipertenzivima.

#### *Riocigvat*

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Inhibitori 5-alfa reduktaze*

U kliničkom ispitivanju u kojem se primjena tadalafila u dozi od 5 mg istodobno s finasteridom u dozi od 5 mg uspoređivala s primjenom placeba i finasterida u dozi od 5 mg za ublažavanje simptoma benigne hiperplazije prostate nisu uočene nove nuspojave. Međutim, budući da nije provedeno formalno ispitivanje interakcija kojim bi se procijenio učinak tadalafila na inhibitore 5-alfa reduktaze, tadalafil se s tom skupinom lijekova mora primjenjivati uz oprez.

#### *Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)*

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kada se u kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil u dozi od 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo ubrzanje srčanog ritma (3,5 otkucaja u minuti). Iako je taj učinak malen i nije imao klinički značaj za ispitivanje, treba ga uzeti u obzir pri istodobnoj primjeni navedenih lijekova.

#### *Oralni kontraceptivi*

U stanju dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jedanput na dan) je povećao izloženost etinilestradiolu (AUC) za 26%, a Cmax za 70% u odnosu na primjenu oralnog kontraceptiva s placebom. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj tadalafila na levonorgestrel, što upućuje na to da je učinak na etinilestradiol posljedica tadalafilom uzrokovane inhibicije sulfatacije u crijevima. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

#### *Terbutalin*

Sličan porast AUC-a i Cmax zabilježen za etinilestradiol može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, vjerojatno zbog inhibicije sulfatacije u crijevima tadalafilom. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

#### *Alkohol*

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utječe na koncentraciju alkohola (srednja maksimalna koncentracija u krvi bila je 0,08%). Nadalje, 3 sata nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Alkohol je primijenjen na način da se maksimizira brzina apsorpcije alkohola (post tijekom noći bez unosa hrane 2 sata nakon primjene alkohola). Tadalafil (20 mg) nije povećao prosječno sniženje krvnog tlaka izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40% tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su

ispitanika zabilježene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Kad je tadalafil primijenjen s nižim dozama alkohola (0,6 g/kg) nije primijećena hipotenzija, a omaglica se javljala s jednakom učestalošću kao i kod primjene alkohola samostalno. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivne funkcije.

#### *Lijekovi koje metabolizira citokrom P450*

Ne očekuje se da bi tadalafil mogao izazvati klinički značajnu inhibiciju ili indukciju klirensa lijekova koje metaboliziraju izoforme CYP450. Ispitivanja su potvrdila da tadalafil ne inhibira niti inducira izoforme CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

#### *Supstrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)*

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan učinak na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena.

#### *Acetilsalicilatna kiselina*

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

#### *Supstrati P-glikoproteina (npr. digoksin)*

Tadalafil (40 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku digoksina.

#### *Antidijabetici*

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s antidijabeticima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu tadalafila u trudnoći.

#### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz istraživanja na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tadalafil se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

#### Plodnost

U pasa su primijećeni učinci koji bi mogli ukazivati na poremećaj plodnosti. Dva kasnija klinička ispitivanja pokazuju da pojava tog učinka nije vjerojatna u ljudi, iako je u nekih muškaraca primijećena smanjena koncentracija sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Tadalafil zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Iako je u kliničkim ispitivanjima učestalost prijavljivanja omaglice bila podjednaka u skupinama koje su primale placebo odnosno tadalafil, bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na tadalafil prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila tadalafila kod erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji uzimaju tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate bile su glavobolja, dispepsija, bolovi u leđima i mialgija, a njihova je incidencija rasla s povećanjem doze tadalafila. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu



blagog ili umjerenog intenziteta. U većini se slučajeva glavobolja prijavljena kod primjene tadalafila jedanput na dan javila unutar prvih 10 do 30 dana nakon početka liječenja.

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici u nastavku popisane su nuspojave primijećene u spontanim prijavama i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u kojima je sudjelovalo ukupno 8022 bolesnika koji su primali tadalafil i 4422 bolesnika koji su primali placebo) primjene lijeka po potrebi ili jedanput na dan za liječenje erektilne disfunkcije odnosno jedanput na dan za liječenje benigne hiperplazije prostate.

Kategorije učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Vrlo često                            | Često      | Manje često                                 | Rijetko                                                                                                                                                                               | Nepoznato                           |
|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> |            |                                             |                                                                                                                                                                                       |                                     |
|                                       |            | reakcije preosjetljivosti                   | angioedem <sup>2</sup>                                                                                                                                                                |                                     |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>    |            |                                             |                                                                                                                                                                                       |                                     |
|                                       | glavobolja | omaglica                                    | moždani udar <sup>1</sup> (uključujući epizode krvarenja), sinkopa, tranzitorne ishemijske atake <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , napadaji, prolazna amnezija                    |                                     |
| <i>Poremećaji oka</i>                 |            |                                             |                                                                                                                                                                                       |                                     |
|                                       |            | zamagljen vid, osjeti opisani kao bol u oku | poremećaj vidnog polja, oticanje vjeđa, hiperemija konjunktive, nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) <sup>2</sup> , okluzija krvnih žila mrežnice <sup>2</sup> | centralna serozna korioretinopatija |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>     |            |                                             |                                                                                                                                                                                       |                                     |
|                                       |            | tinitus                                     | iznenadan gubitak sluha                                                                                                                                                               |                                     |
| <i>Srčani poremećaji<sup>1</sup></i>  |            |                                             |                                                                                                                                                                                       |                                     |
|                                       |            | tahikardija, palpitacije                    | infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris <sup>3</sup> , ventrikularna                                                                                                             |                                     |

|                                                                      |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                      |                                               |                                                                | aritmija <sup>3</sup>                                                                                                 |  |
| <i>Krvožilni poremećaji</i>                                          |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      | crvenilo praćeno osjećajem užarenosti         | hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija                        |                                                                                                                       |  |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>              |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      | kongestija nosa                               | dispneja, epistaksija                                          |                                                                                                                       |  |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                                  |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      | dispepsija                                    | bol u abdomenu, povraćanje, mućnina, gastroezofagealni refluks |                                                                                                                       |  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                             |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      |                                               | osip                                                           | urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom <sup>2</sup> , eksfolijativni dermatitis <sup>2</sup> , hiperhidroza (znojenje) |  |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>                        |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      |                                               | hematurija                                                     |                                                                                                                       |  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju</i> |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      | bol u leđima, mijalgija, bol u ekstremitetima |                                                                |                                                                                                                       |  |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>                     |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      |                                               | produljena erekcija                                            | prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija                                                                         |  |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>                 |                                               |                                                                |                                                                                                                       |  |
|                                                                      |                                               | bol u prsnoj                                                   | edem lica <sup>2</sup> ,                                                                                              |  |

|  |  |                                          |                                      |  |
|--|--|------------------------------------------|--------------------------------------|--|
|  |  | košu <sup>1</sup> , periferni edem, umor | iznenadna srčana smrt <sup>1,2</sup> |  |
|--|--|------------------------------------------|--------------------------------------|--|

1 U većine bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika (vidjeti dio 4.4).

2 Nuspojave prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu primijećene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

3 Češće prijavljeno kad se tadalafil primjenjuje u bolesnika koji već uzimaju antihipertenzive.

#### Opis odabranih nuspojava

U bolesnika liječenih tadalafilom jedanput na dan incidencija prijavljenih nepravilnosti EKG-a, prvenstveno sinusne bradikardije, bila je nešto viša nego u bolesnika koji su primali placebo. Većina tih nepravilnosti EKG-a nije bila povezana s nuspojavama.

#### Druge posebne populacije bolesnika

Postoje malobrojni podaci o bolesnicima u dobi iznad 65 godina koji su u kliničkim ispitivanjima primali tadalafil ili za liječenje erektilne disfunkcije ili za liječenje benigne hiperplazije prostate. U kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila po potrebi za liječenje erektilne disfunkcije, proljev je prijavljen češće u bolesnika starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima u kojima se tadalafil u dozi od 5 mg primjenjivao jedanput na dan za liječenje benigne hiperplazije prostate, omaglica i proljev prijavljivani su češće u bolesnika u dobi iznad 75 godina.

#### Sažetak sigurnosnog profila tadalafila kod plućne arterijske hipertenzije

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u  $\geq 10\%$  bolesnika u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg, bile su glavobolja, mučnina, bol u leđima, dispepsija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine, mialgija, nazofaringitis i bol u udovima. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta.

Podaci o nuspojavama u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni.

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju tadalafila u liječenju PAH-a ukupno su 323 bolesnika liječena tadalafilom u dozama od 2,5 mg do 40 mg jedanput na dan, dok su 82 bolesnika primala placebo. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna je učestalost prekida liječenja zbog nuspojava bila niska (tadalafil 11%, placebo 16%). Tri stotine i pedeset sedam (357) bolesnika koji su završili pivotalno ispitivanje uključeno je u dugoročni produžetak ispitivanja. Ispitivane su doze od 20 mg i 40 mg jedanput na dan.

#### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave prijavljene tijekom placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s PAH-om liječenih tadalafilom. U tablicu su uključene i neke nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet tadalafila za liječenje muške erektilne disfunkcije. Tim je događajima ili dodijeljena kategorija učestalosti "nepoznato", jer se učestalost u bolesnika s PAH-om ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ili im je dodijeljena kategorija učestalosti na temelju podataka iz pivotalnog, placebom kontroliranog ispitivanja tadalafila.

Kategorije učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Vrlo često                            | Često                                  | Manje često | Rijetko | Nepoznato <sup>1</sup> |
|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------|---------|------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> |                                        |             |         |                        |
|                                       | reakcije preosjetljivosti <sup>5</sup> |             |         | angioedem              |

|                                                                                       |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>                                                    |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| glavobolja <sup>6</sup>                                                               | sinkopa,<br>migrena <sup>5</sup>            | napadaji <sup>5</sup> ,<br>prolazna amnezija <sup>5</sup>               |  | moždani udar <sup>2</sup><br>(uključujući<br>epizode<br>krvarenja)                                                                      |
| <i>Poremećaji oka</i>                                                                 |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
|                                                                                       | zamagljen vid                               |                                                                         |  | nearterijska prednja<br>ishemijska optička<br>neuropatija<br>(NAION), okluzija<br>krvnih žila<br>mrežnice,<br>poremećaj vidnog<br>polja |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>                                                     |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
|                                                                                       |                                             | tinitus                                                                 |  | iznenadan gubitak<br>sluha                                                                                                              |
| <i>Srčani poremećaji</i>                                                              |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
|                                                                                       | palpitacije <sup>2,5</sup>                  | iznenadna srčana<br>smrt <sup>2,5</sup> ,<br>tahikardija <sup>2,5</sup> |  | nestabilna angina<br>pektoris,<br>ventrikularna<br>aritmija, infarkt<br>miokarda <sup>2</sup>                                           |
| <i>Krvožilni poremećaji</i>                                                           |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| crvenilo praćeno<br>osjećajem<br>užarenosti                                           | hipotenzija                                 | hipertenzija                                                            |  |                                                                                                                                         |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>                               |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| nazofaringitis<br>(uključujući<br>kongestiju nosa,<br>kongestiju sinusa<br>i rinitis) | epistaksija                                 |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                                                   |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| mučnina,<br>dispepsija<br>(uključujući i<br>bol/nelagodu u<br>abdomenu <sup>3</sup> ) | povraćanje,<br>gastroezofagealni<br>refluks |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                                              |                                             |                                                                         |  |                                                                                                                                         |
|                                                                                       | osip                                        | urtikarija <sup>5</sup> ,                                               |  | Stevens-Johnsonov                                                                                                                       |

|                                                                                                  |                                                    |                                                                      |  |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|
|                                                                                                  |                                                    | hiperhidroza<br>(znojenje) <sup>5</sup>                              |  | sindrom,<br>eksfolijativni<br>dermatitis |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>                                                    |                                                    |                                                                      |  |                                          |
|                                                                                                  |                                                    | hematurija                                                           |  |                                          |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju</i>                             |                                                    |                                                                      |  |                                          |
| mijalgija,<br>bol u leđima,<br>bol u<br>ekstremitetima<br>(uključujući<br>nelagodu u<br>udovima) |                                                    |                                                                      |  |                                          |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>                                                 |                                                    |                                                                      |  |                                          |
|                                                                                                  | pojačano<br>krvarenje iz<br>maternice <sup>4</sup> | prijapizam <sup>5</sup> ,<br>hemoragija<br>penisa,<br>hematospermija |  | produljena erekcija                      |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>                                             |                                                    |                                                                      |  |                                          |
|                                                                                                  | edem lica,<br>bol u prsnom<br>košu <sup>2</sup>    |                                                                      |  |                                          |

1 Događaji koji nisu prijavljeni u ispitivanjima u svrhu registracije lijeka i učestalost im se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Nuspojave su uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila u liječenju erektilne disfunkcije.

2 U većine bolesnika u kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika.

3 Obuhvaća MedDRA termine: nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagoda u želucu.

4 Klinički izraz koji nije iz MedDRA terminologije, a obuhvaća izvješća o neuobičajenom/prekomjernom menstrualnom krvarenju kao što su menoragija, metroragija, menometroragija ili vaginalno krvarenje.

5 Ove su nuspojave uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila u liječenju erektilne disfunkcije, a dodatno se procjena učestalosti temelji na samo jednom ili dva bolesnika koji su dobili tu nuspojavu u pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju tadalafila.

6 Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja. Glavobolja se može pojaviti na početku liječenja, a s vremenom se smanjuje čak i ako se liječenje nastavi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### 4.9 Predoziranje

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima s erektilnom disfunkcijom višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja, treba po potrebi primijeniti standardne suportivne mjere. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav; Lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE08.

##### Mehanizam djelovanja

Tadalafil je selektivni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) enzima odgovornog za razgradnju cikličkog gvanozinfosfata (cGMP).

##### Eretilna disfunkcija

Kad seksualna stimulacija izazove lokalno otpuštanje dušikova oksida, tadalafil inhibira PDE5 i tako dovodi do povišenih koncentracija cGMP-a u šupljikavom tijelu. To dovodi do opuštanja glatkih mišića i dotoka krvi u tkivo penisa, čime se postiže erekcija. Tadalafil nema učinka ako izostane seksualna stimulacija.

Učinak PDE5 inhibicije na koncentraciju cGMP-a u šupljikavom tijelu je također zamijećen u glatkom mišićju prostate, mokraćnog mjehura i njihovom krvožilnom sustavu. Rezultirajuća krvožilna relaksacija povećava perfuziju krvi koja može biti mehanizam pomoću kojega se smanjuju simptomi benigne hiperplazije prostate. Ovi krvožilni učinci mogu biti praćeni s inhibicijom dovodnih živaca mokraćnog mjehura i relaksacijom glatkog mišićja prostate i mjehura.

##### Plućna arterijska hipertenzija

Plućna arterijska hipertenzija povezana je s poremećajem otpuštanja dušikova oksida iz krvožilnog endotela i posljedičnim sniženjem koncentracija cGMP-a u glatkom mišićju plućnih krvnih žila. PDE5 je prevladavajuća fosfodiesteraza u plućnom krvožilju. Inhibicija PDE5 tadalafilom povećava koncentracije cGMP-a, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila u plućima i vazodilatacije plućnog krvožilja.

##### Farmakodinamički učinci

Ispitivanja in vitro pokazala su da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju šupljikavog tijela, krvnožilnom i visceralnom glatkom mišićju, mišićima kostura, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je zato što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na enzime PDE7 do PDE10.



### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tadalafil primijenjen u zdravih ispitanika nije u odnosu na placebo doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene srčanog ritma.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1%).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi to moglo imati klinički značaj. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

### Erektilna disfunkcija

Provedena su tri klinička ispitivanja s 1054 bolesnika u kućnom okruženju kako bi se utvrdilo razdoblje odgovora na tadalafil. Pokazalo se da tadalafil, u usporedbi s placebom, dovodi do statistički značajnog poboljšanja erektilne funkcije i bolesnicima omogućuje uspješan spolni odnos do 36 sati nakon uzimanja doze lijeka te postizanje i održavanje erekcije potrebne za uspješan spolni odnos već 16 minuta nakon uzimanja lijeka.

Tadalafil u dozama od 2 do 100 mg ispitan je u 16 kliničkih ispitivanja s 3250 bolesnika, uključujući bolesnike s erektilnom disfunkcijom različitih stupnjeva težine (blaga, umjerena i teška) i etiologije, različite dobi (u rasponu od 21 do 86 godina) i etničkog podrijetla. Većina je bolesnika prijavila erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje godine dana. U primarnim ispitivanjima djelotvornosti u općoj populaciji, 81% bolesnika prijavilo je poboljšanje erektilne funkcije kod primjene tadalafila, u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo. Također, poboljšanje erekcije tijekom uzimanja tadalafila prijavili su bolesnici s erektilnom disfunkcijom svih stupnjeva težine (86% onih s blagom, 83% onih s umjerenom i 72% onih s teškom disfunkcijom, u usporedbi s 45%, 42% odnosno 19% kod primjene placeba). U primarnim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika liječenih tadalafilom, 75% pokušaja spolnog odnosa bilo je uspješno, u usporedbi s 32% kod primjene placeba.

U 12-tjednom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 186 bolesnika (142 su primala tadalafil, a 44 placebo) s erektilnom disfunkcijom kao posljedicom ozljede leđne moždine, tadalafil je značajno poboljšao erektilnu funkciju pa je srednji udio po ispitaniku uspješnih pokušaja spolnog odnosa u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 10 ili 20 mg (fleksibilna doza, uzimanje po potrebi) bio 48% dok je kod primjene placeba ta vrijednost bila 17%.

Primjena tadalafila jednom na dan u dozi od 2,5, 5 i 10 mg ispitan je u 3 klinička ispitivanja u koja je inicijalno bilo uključeno 853 bolesnika različite dobi (u rasponu od 21 do 82 godine) i etničkog podrijetla, uključujući bolesnike s erektilnom disfunkcijom različitih stupnjeva težine (blaga, umjerena i teška) i etiologije. U dva primarna ispitivanja djelotvornosti u općoj populaciji, srednja vrijednost uspješnog pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku je iznosila 57 i 67% pri primjeni tadalafila od 5 mg, 50% pri primjeni tadalafila od 2,5 mg u usporedbi sa 31 i 37% kod primjene placeba.

Klinička studija s bolesnicima s erektilnom disfunkcijom uz dijabetes, srednja vrijednost uspješnog pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku je iznosila 41 odnosno 46% pri primjeni tadalafila od 5 mg i 2,5 mg, u usporedbi sa 28% kod primjene placeba. Većina bolesnika u navedena tri klinička ispitivanja su odgovorila na prethodno liječenje prema potrebi s PDE5 inhibitorima. U sljedećem je ispitivanju 217 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorima PDE5 randomizirano da primaju ili tadalafil u dozi od 5 mg jedanput na dan ili placebo. Srednji udio uspješnih pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku iznosio je 68% u bolesnika koji su primali tadalafil i 52% u bolesnika koji su primali placebo.

### Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 405 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Dopuštena osnovna terapija obuhvaćala je bosentan (stabilna doza održavanja do 125 mg dvaput na dan) te kroničnu primjenu antikoagulansa, digoksina, diuretika i kisika. Više od polovice (53,3%) bolesnika u ispitivanju istodobno je primalo bosentan.

Bolesnici su randomizirani u jednu od pet terapijskih skupina (tadalafil u dozi od 2,5 mg, 10 mg, 20 mg ili 40 mg, odnosno placebo). Bolesnici su imali najmanje 12 godina i dijagnozu PAH-a koji je mogao biti idiopatski, povezan s kolagenom bolešću, povezan s uporabom anoreksika, povezan s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), povezan s defektom atrijskog septuma ili povezan s kirurškim popravkom prirodnog sustavno-plućnog spoja (npr. defekta ventrikulskog septuma, otvorenog arterijskog kanala) koji je postojao najmanje godinu dana. Prosječna dob svih bolesnika bila je 54 godine (raspon od 14 do 90 godina), a većina je bolesnika bila bijele rase (80,5%) i ženskog spola (78,3%). Etiologija plućne arterijske hipertenzije (PAH) pretežno je bila idiopatska (61,0%) ili povezana s kolagenozom krvnih žila (23,5%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja III (65,2%) ili II (32,1%) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Prosječna 6-minutna hodna pruga (engl. 6-minute walk distance, 6MWD) na početku ispitivanja bila je 343,6 metara. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne 6-minutne hodne pruge (6MWD) u 16. tjednu. Samo je uz primjenu tadalafila u dozi od 40 mg postignuta protokolom definirana razina značajnosti, pri čemu je medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio 26 metara ( $p = 0,0004$ ; 95% CI: 9,5; 44,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 33 metra, 95% CI: 15,2; 50,3). Povećanje hodne pruge bilo je primjetno nakon 8 tjedana liječenja.

Značajno poboljšanje ( $p < 0,01$ ) 6MWD-a dokazano je u 12. tjednu, kada su bolesnici zamoljeni da odgode uzimanje ispitivanog lijeka kako bi test odražavao najniže koncentracije djelatne tvari. Rezultati su uglavnom bili dosljedni u podskupinama prema dobi, spolu, etiologiji PAH-a te funkcionalnom stupnju prema SZO-u i 6MWD-u na početku ispitivanja. Medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio je 17 metara ( $p = 0,09$ ; 95% CI: -7,1; 43,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 23 metra, 95% CI: -2,4; 47,8) u onih bolesnika koji su primali tadalafil u dozi od 40 mg kao dodatak istodobno primijenjenom bosentanu ( $n = 39$ ), a 39 metara ( $p < 0,01$ , 95% CI: 13,0; 66,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 44 metara, 95% CI: 19,7; 69,0) u onih bolesnika koji su primali samo tadalafil u dozi od 40 mg ( $n = 37$ ).

Udio bolesnika kojima se do 16. tjedna poboljšao funkcionalni stupanj prema SZO-u bio je podjednak u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg i skupini koja je primala placebo (23% u odnosu na 21%). Incidencija kliničkog pogoršanja do 16. tjedna bila je manja u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 40 mg (5%; 4 od 79 bolesnika) nego u bolesnika koji su primali placebo (16%; 13 od 82 bolesnika). Promjene rezultata na ljestvici zaduhe po Borgu bile su i kod primjene placeba i kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg male te nisu bile značajne.

Osim toga, u odnosu na placebo su kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg uočena poboljšanja u sljedećim domenama upitnika SF-36: fizičkom funkcioniranju, ograničenju zbog fizičkih tegoba, tjelesnim bolovima, općem zdravlju, vitalnosti i socijalnom funkcioniranju. Nisu zabilježena poboljšanja u domenama upitnika SF-36: ograničenje zbog emocionalnih tegoba i psihičko zdravlje. Poboljšanja kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg u odnosu na placebo uočena su i u američkim i britanskim rezultatima upitnika EuroQol (EQ-5D), koji obuhvaća komponente mobilnosti, brige o sebi, uobičajenih aktivnosti, boli/nelagode, tjeskobe/depresije, te na vizualno analognoj skali (VAS).

Kardiopulmonalna hemodinamika ispitana je u 93 bolesnika. Tadalafil u dozi od 40 mg je povećao minutni volumen srca (0,6 l/min) te snizio plućni arterijski tlak (-4,3 mmHg) i plućni krvožilni otpor (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) u odnosu na početne vrijednosti ( $p < 0,05$ ). Međutim, post hoc analize pokazale su da se promjene od početnih vrijednosti parametara kardiopulmonalne hemodinamike u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 40 mg nisu značajno razlikovale u odnosu na placebo.

### Dugotrajno liječenje

357 bolesnika iz placebom kontroliranog ispitivanja uključeno je u dugoročno produljenje ispitivanja. Od tih je bolesnika njih 311 liječeno tadalafilom najmanje 6 mjeseci, a 293 godinu dana (medijan

izloženosti 365 dana; raspon od 2 do 415 dana). Za bolesnike za koje postoje podaci, preživljenje nakon godinu dana iznosi 96,4%. Osim toga, u bolesnika liječenih tadalafilom godinu dana 6-minutna hodna pruga i funkcionalni status prema SZO-u bili su stabilni.

Tadalafil primijenjen u dozi od 20 mg u zdravih ispitanika nije u odnosu na placebo doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene brzine otkucaja srca.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1%).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi ono bilo klinički značajno. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

#### Pedijatrijska populacija

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) u kojem nisu primijećeni dokazi djelotvornosti. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje tadalafila s tri paralelne skupine provedeno je u 331 dječaka s DMD-om u dobi od 7 do 14 godina koji su istodobno primali terapiju kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvaćalo 48-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojem su bolesnici randomizirani za svakodnevno primanje tadalafila u dozi od 0,3 mg/kg, tadalafila u dozi od 0,6 mg/kg ili placebo. Tadalafil nije pokazao djelotvornost u usporavanju opadanja pokretljivosti, što se mjerilo primarnom mjerom ishoda – udaljenošću prijeđenom za 6 minuta hodanja (engl. *6 minute walk distance*, 6MWD): srednja promjena 6MWD rezultata u 48. tjednu izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je -51,0 metar (m) u skupini koja je primala placebo, u usporedbi s -64,7 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) odnosno -59,1 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Nadalje, nije bilo dokaza djelotvornosti ni u jednoj od sekundarnih analiza provedenih u ovom ispitivanju. Sveukupni rezultati za sigurnost iz ovog ispitivanja u načelu su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tadalafila, uz nuspojave očekivane u pedijatrijskoj populaciji s DMD-om koja prima kortikosteroide.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju erektilne disfunkcije i plućne arterijske hipertenzije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a srednja vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) se postiže 2-4 sata (medijan) nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafila, tako da se tadalafil može uzimati s hranom ili bez nje. Vrijeme doziranja (ujutro naspram navečer nakon jednokratne primjene doze od 10 mg) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije.

### Distribucija

Prosječan volumen distribucije iznosi približno 63-77 l u stanju dinamičke ravnoteže, što pokazuje da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama se 94% tadalafila u plazmi vezuje za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezivanje za proteine. Manje od 0,0005% primijenjene doze ustanovljeno je u spermi zdravih ispitanika.

#### Biotransformacija

Tadalafil se pretežno metabolizira pomoću izoenzima (CYP) 3A4 citokroma P450. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

#### Eliminacija

Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 2,5-3,4 l/h u stanju dinamičke ravnoteže, a prosječan poluvijek eliminacije u zdravih je ispitanika 16-17,5 sati.

Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze) te u manjoj mjeri mokraćom (približno 36% doze).

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila u zdravih je ispitanika linearna s obzirom na vrijeme i dozu.

U rasponu doza od 2,5 do 20 mg, izloženost tadalafilu (AUC) u zdravih ispitanika raste proporcionalno dozi. Između 20 mg do 40 mg, opaža se povećanje izloženosti koje je manje od proporcionalnog. Kod primjene tadalafila u dozama od 20 mg i 40 mg jedanput na dan, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 5 dana, a izloženost je oko 1,5 puta veća nego nakon primjene jedne doze.

#### Farmakokinetika populacije

Farmakokinetika utvrđena populacijskim pristupom u bolesnika s erektilnom disfunkcijom bila je slična farmakokinetici u ispitanika bez erektilne disfunkcije.

U bolesnika s plućnom hipertenzijom koji istodobno nisu primali bosentan, prosječna izloženost tadalafilu u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 40 mg bila je 26% veća nego u zdravih dobrovoljaca. Nije bilo klinički značajnih razlika u Cmax u odnosu na zdrave dobrovoljce. Rezultati ukazuju na to da bolesnici s plućnom hipertenzijom imaju manji klirens tadalafila u odnosu na zdrave dobrovoljce.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Zdravi stariji ispitanici (65 godina i stariji) imali su manji klirens tadalafila nakon peroralne primjene doze od 10 mg, što je rezultiralo 25% većom izloženošću (AUC) u odnosu na zdrave ispitanike u dobi od 19 do 45 godina. Ovaj utjecaj dobi nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagodbu doze.

##### *Insuficijencija bubrega*

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima s primjenom jedne doze tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (AUC) se otprilike udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega i u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi je Cmax bio 41% veći nego u zdravih

ispitanika. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila. Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

##### *Insuficijencija jetre*

Kod primjene doze od 10 mg izloženost (AUC) tadalafilu u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s izloženošću u zdravih ispitanika. Malobrojni su klinički podaci o sigurnosti primjene tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Ako je propisana primjena tadalafila, liječnik koji ga propisuje mora

pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafilu u dozama višim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nema podataka o primjeni tadalafilu jednom na dan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ako je propisana primjena tadalafilu jednom na dan, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga u tih bolesnika primjena tadalafilu ne preporučuje.

#### *Bolesnici sa šećernom bolešću*

U bolesnika sa šećernom bolešću je izloženost tadalafilu (AUC) bila otprilike 19% manja nego u zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahtijeva prilagođavanje doze.

#### *Rasa*

U farmakokinetička su ispitivanja uključeni ispitanici i bolesnici iz različitih etničkih skupina i nisu utvrđene razlike u uobičajenoj izloženosti tadalafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Spol*

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti između zdravih ženskih i muških ispitanika nakon primjene jedne i višekratnih doza tadalafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadalafilu. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunate slobodne djelatne tvari bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.

Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tijekom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko većom izloženosti [raspon 3,7-18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### **Jezgra tablete:**

- laktoza hidrat
- hidroksipropilceluloza
- karmelozanatrij, umrežena
- natrijev laurilsulfat
- celuloza, mikrokristalična
- magnezijev stearat

#### **Film ovojnica:**

- hipromeloza
- laktoza hidrat
- triacetin

- titanijev dioksid (E171)
- talk
- 10 mg: željezov oksid, crveni i žuti (E172)
- 20 mg: željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvijete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 mg tablete su pakirane u PVC/PE/PVDC-Alu ili oPa-Al-PVC/Al blistere u kartonske kutije sa 2, 4 i 10 tableta.

20 mg tablete su pakirane u PVC/PE/PVDC-Alu ili oPa-Al-PVC/Al blistere u kartonske kutije sa 2, 4, 8, 10, 12, 28 i 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Cipar

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zenavil 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-498178500

Zenavil 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-632750790

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

10.03.2015. /26.06.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03.06.2024.