

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Rontis 5 mg žvýkácí tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkácí tableta obsahuje 5 mg tadalafilu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 1 mg aspartamu, 5 mg sacharózy a 58,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá tableta o průměru přibližně 6,0 mm s vyraženým „5“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

K dosažení účinku tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce je nezbytná sexuální stimulace.

Léčba známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů.

Tadalafil Rontis není indikován k použití u žen.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

Obvykle je doporučeno užití dávky 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou nezávisle na příjmu potravy.

U pacientů, kde dávka 10 mg tadalafilu nevede k adekvátnímu účinku, je možno použít dávku 20 mg. Přípravek lze užít nejpozději 30 minut před sexuální aktivitou.

Maximální četnost užití dávky je jedenkrát denně.

Tadalafil 10 mg a 20 mg je určen k užití před předpokládanou sexuální aktivitou a nedoporučuje se k trvalému každodennímu použití.

U pacientů, kteří předpokládají časté užívání přípravku Tadalafil Rontis (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování s nejnižšími dávkami přípravku Tadalafil Rontis jednou denně, na základě rozhodnutí pacienta a zvážení lékaře.

U těchto pacientů se doporučuje dávka 5 mg jednou denně v přibližně stejnou dobu. Dávku je možné snížit na 2,5 mg jednou denně podle snášenlivosti pacienta. Pro dávkování 2,5 mg jsou k dispozici jiné léčivé

přípravky.

Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat.

Benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů

Doporučená dávka je 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu nezávisle na jídle. U dospělých mužů léčených jak pro benigní hyperplazii prostaty, tak i pro erektilní dysfunkci je doporučená dávka také 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu. U pacientů netolerujících při léčbě benigní hyperplazie prostaty dávku tadalafilu 5 mg se má zvážit jiná léčba, protože účinnost tadalafilu v dávce 2,5 mg v léčbě benigní hyperplazie prostaty nebyla prokázána.

Zvláštní populace

Starší muži

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Muži s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je v případě léčby podle potřeby maximální doporučenou dávkou 10 mg.

Podávání tadalafilu v dávce 2,5 mg nebo 5 mg jednou denně jak pro léčbu erektilní dysfunkce, tak i benigní hyperplazie prostaty, není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkce jater

Pro léčbu erektilní dysfunkce přípravkem Tadalafil Rontis podávaným podle potřeby je obvykle doporučeno užití dávky 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou bez ohledu na příjem stravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje; v případě předepsání přípravku musí lékař individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podávání dávek vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou dostupné.

Podávání tadalafilu jednou denně jak pro léčbu erektilní dysfunkce, tak i pro léčbu benigní hyperplazie prostaty nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater, a proto musí lékař v případě předepsání přípravku individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika (viz bod 4.4 a bod 5.2).

Muži s diabetem

U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky přípravku.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití tadalafilu u pediatrické populace v indikaci léčby erektilní dysfunkce.

Způsob podání

Přípravek Tadalafil Rontis je dostupný ve formě 5mg, 10mg a 20mg žvýkacích tablet k perorálnímu podání. Tablety je nutné před polknutím zcela rozkousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Tadalafil vykázal v klinických studiích schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití přípravku Tadalafil Rontis u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Přípravek Tadalafil Rontis nesmí být užíván u mužů s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita

vhodná. Lékaři mají pečlivě zvážit riziko srdečních příhod spojených se sexuální aktivitou u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Do klinických zkoušek nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami, a proto je u nich použití tadalafilu kontraindikováno:

- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 90 dnech infarkt myokardu
- pacienti s nestabilní formou anginy pectoris nebo anginou pectoris vyskytující se v průběhu pohlavního styku
- pacienti se srdečním selháním třídy 2 a závažnějším podle klasifikace *New York Heart Association* v posledních 6 měsících
- pacienti s neléčenými poruchami rytmu, hypotenzí (<90/50 mmHg) nebo neléčenou hypertenzí
- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6 měsících cévní mozkovou příhodu

Tadalafil Rontis je kontraindikován u pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu neareritické přední optické ischemické neuropatie (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz bod 4.4).

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Tadalafil Rontis

Diagnóza erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření, a určí se možné skryté příčiny dysfunkce dříve, než se zahájí farmakologická léčba.

Před zahájením jakékoliv léčby erektilní dysfunkce má lékař posoudit kardiovaskulární stav pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Tadalafil má vazodilatační vlastnosti způsobující mírné a přechodné snížení krevního tlaku (viz bod 5.1) a zesiluje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby benigní hyperplazie prostaty tadalafilem mají být pacienti vyšetřeni, aby byl vyloučen karcinom prostaty a podrobně zhodnocen kardiovaskulární stav (viz bod 4.3)

Vyšetření erektilní dysfunkce má zahrnout stanovení její možné příčiny a příslušná léčba se stanoví až po patřičném lékařském vyšetření. Není známo, zda je tadalafil účinný u pacientů, kteří se podrobili operaci v pánevní oblasti či nervy nešetřící radikální prostatektomii.

Kardiovaskulární systém

V postmarketingovém sledování a/nebo v klinických studiích byly hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, včetně infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti, nestabilní anginy pectoris, ventrikulárních arytmií, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, bolesti na hrudi, palpitací a tachykardií. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, vykazovala již předtím přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Nelze však definitivně určit, zda byly hlášené příhody v přímé souvislosti s těmito rizikovými faktory, s tadalafilem, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

U pacientů užívajících současně antihypertenziva může tadalafil vyvolat snížení krevního tlaku. Na začátku léčby tadalafilem jednou denně je zapotřebí klinické zvážení případné úpravy dávky antihypertenzivní terapie.

U pacientů užívajících alfa₁ blokátory může současné podání tadalafilu vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně

centrální serózní chorioretinopatie (*CSCR - Central Serous Chorioretinopathy*) a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat, týkající se případů NAION, naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienty, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení, přestal Tadalafil Rontis užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3).

Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a předchozí ztráta sluchu), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezené klinické zkušenosti a nedostatečné schopnosti ovlivnit clearance dialýzou, podávání přípravku Tadalafil Rontis jednou denně se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

O bezpečnosti jednorázového použití tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. Podávání jednou denně jak pro léčbu erektilní dysfunkce, tak i pro léčbu benigní hyperplazie prostaty nebylo vyhodnocováno u pacientů s jaterní insuficiencí. V případě předepsání přípravku Tadalafil Rontis musí lékař individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika.

Priapismus a anatomické deformity penisu

Pacienti s erekcí přetrvávající 4 hodiny a déle mají neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Přípravek Tadalafil Rontis je třeba užívat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Použití s inhibitory CYP3A4

Opatrnosti je třeba při předepisování přípravku Tadalafil Rontis pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol a erythromycin), neboť byla v kombinaci s těmito léky pozorována zvýšená systémová expozice tadalafilu (AUC) (viz bod 4.5).

Tadalafil Rontis a další přípravky k léčbě erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinými formami léčby erektilní dysfunkce nebyla zjišťována. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Tadalafil Rontis v těchto kombinacích neužívali.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Aspartam

Tadalafil Rontis žvýkáci tablety obsahuje aspartam. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Sacharóza

Tadalafil Rontis žvýkáci tablety obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Laktóza

Přípravek Tadalafil Rontis žvýkáci tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jak je popsáno níže, interakční studie byly provedeny s dávkou 10 mg a/nebo 20 mg tadalafilu. Na základě interakčních studií, kde byla použita pouze dávka 10 mg, nelze úplně vyloučit klinicky relevantní interakce při vyšším dávkování.

Účinky jiných látek na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Tadalafil je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. Selektivní inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15 % v porovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) čtyřnásobně a C_{max} o 22 %. Inhibitor proteázy Ritonavir (200 mg 2x denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itrakonazol a grapefruitová šťáva se mají s tadalafilem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu (viz bod 4.4). Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsaných v odstavci 4.8.

Transportní proteiny

Úloha transportních proteinů (např. p-glykoproteinu) při distribuci tadalafilu není známa. Proto existuje potenciál lékových interakcí zprostředkovaných inhibicí transportních proteinů.

Induktory cytochromu P450

Rifampicin, induktor CYP3A4, snížil AUC tadalafilu o 88 %, ve srovnání s hodnotami AUC samostatně podaného tadalafilu (10 mg). Dá se předpokládat, že tato snížená expozice sníží účinnost tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinnosti není znám. Další induktory CYP3A4 jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin mohou rovněž snížit plazmatickou koncentraci tadalafilu v plazmě.

Účinky tadalafilu na jiné léky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3). Dle výsledků klinické studie, ve které 150 subjektů užívalo po dobu 7 dní v různých časech denní dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublinguálního nitroglycerinu bylo zjištěno, že interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. U pacienta užívajícího jakoukoli dávku tadalafilu (2,5 mg - 20 mg), kde se v život ohrožující situaci jeví podání nitrátů z medicínského hlediska nezbytné, má před podáním nitrátů uplynout od užití poslední dávky tadalafilu alespoň 48 hodin. Za těchto okolností lze nitráty aplikovat, avšak pouze pod přímým lékařským dohledem a za náležitého monitorování hemodynamických funkcí.

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově)

zvysuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu a tamsulosinu. Při použití tadalafilu u pacientů léčených jakýmkoli alfablokátorem je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti, zejména u starších pacientů. Léčba by měla být zahájena nejmenší dávkou a upravována postupně.

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv, zahrnující blokátory kalciového kanálu (amlodipin), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) (enalapril), beta blokátory (metoprolol), thiazidová diuretika (bendrofluazid), a blokátory receptorů pro angiotensin II (různé typy a dávky, podávané samostatně nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory, a/nebo alfa-blokátory). Tadalafil (v dávce 10 mg kromě studií s blokátory receptorů angiotensinu II a amlodipinem, kde byla použita dávka 20 mg), nevykázal s žádnou z těchto skupin jakoukoli klinicky významnou interakci. V jiné klinické farmakologické studii byl zkoumán tadalafil (20 mg) v kombinaci s až 4 antihypertenzivy z různých tříd. U jedinců užívajících vícečetná antihypertenziva byly změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách ve vztahu ke stupni kompenzace hypertenze. Účastníci studie, jejichž hypertenze byla dobře kontrolována terapií, vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U subjektů ve studii, u nichž krevní tlak nebyl korigován, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku, které však u většiny subjektů nebylo spojeno s příznaky hypotenze. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou alfa-blokátorů-viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné. Rozbor údajů získaných v klinických studiích fáze 3 rovněž nepotvrdil žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících tadalafil samostatně nebo s antihypertenzivy. Pacienti, kteří užívají antihypertenziva, však mají být náležitě upozorněni na možné snížení krevního tlaku.

Riocigvát

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. V hodnocené populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Souběžné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory 5-alfa reduktázy

V klinické studii srovnávající vliv podávání tadalafilu v dávce 5 mg současně s finasteridem v dávce 5 mg a finasteridu v dávce 5 mg současně s placebem na zlepšení symptomů BPH nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že ale nebyla provedena formální studie lékových interakcí hodnotící účinky tadalafilu a inhibitorů alfa-reduktázy, je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti při podávání tadalafilu společně s inhibitory alfa-reduktázy.

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Při podání tadalafilu v dávce 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla v klinické farmakologické studii zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 tepů/min) zvýšení tepové frekvence. Přestože byl tento účinek slabý a klinicky nevýznamný, má být při společném podání těchto léčivých přípravků vzat v úvahu.

Ethinylestradiol a terbutalin

Bylo prokázáno, že tadalafil způsobuje zvýšení biologické dostupnosti ethinylestradiolu po perorálním podání. Při perorálním podání terbutalinu se dá očekávat podobné zvýšení, avšak klinický následek tohoto zvýšení je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08 %) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 mg nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu po 3 hodinách při současném užití s alkoholem. Alkohol byl podáván za podmínek maximalizujících rychlost jeho vstřebávání (ráno nalačno a bez jídla ještě 2 hodiny po požití alkoholu). Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně

180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže), u některých osob však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Pokud byl tadalafil podán s nižší dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenze nebyla pozorována a výskyt závratí měl podobnou frekvenci jako po alkoholu samotném. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Nepředpokládá se, že by tadalafil vyvolával klinicky významnou inhibici nebo indukci clearance léčivých přípravků metabolizovaných isoformami CYP450. Studie potvrdily, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450 včetně CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu nebo R-warfarinu (substrát CYP2C9), ani neovlivnil změny protrombinového času vyvolané warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetika

Specifické interakční studie s antidiabetiky nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Tadalafil Rontis není indikován k použití u žen.

Těhotenství

Údaje o podávání tadalafilu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Tadalafil Rontis v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u zvířat prokázala vylučování tadalafilu do mateřského mléka. Nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě. Přípravek Tadalafil Rontis se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky naznačující poruchu fertility. Dvě následné studie naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tadalafil má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o četnosti výskytu závratí jsou v klinických studiích podobné pro placebo i tadalafil, pacienti by měli znát svoji reakci na přípravek Tadalafil Rontis dříve, než budou řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty byly bolest hlavy, dyspepsie, bolest zad a bolest svalů, jejichž výskyt narůstal se zvyšující se dávkou tadalafilu. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obvykle mírné nebo středně

závažné. Většina případů bolesti hlavy hlášených při podávání tadalafilu jednou denně byla v průběhu prvních 10 až 30 dnů od zahájení léčby.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a z placebem kontrolovaných klinických studií (celkem 8022 pacientů užívajících tadalafil a 4422 pacientů užívajících placebo) při podávání podle potřeby a jednou denně v léčbě erektilní dysfunkce a při podávání jednou denně v léčbě benigní hyperplazie prostaty.

Vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
		hypersenzitivní reakce	angioedém ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolest hlavy	závratě	cévní mozková příhoda ¹ (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty ² , přechodná amnézie	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearterická přední optická ischemická neuropatie (NAION) ² , retinální vaskulární okluze ²	centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus	náhlá ztráta sluchu	
<i>Srdeční poruchy</i>				
		tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris ² , ventrikulární arytmie ²	
<i>Cévní poruchy</i>				
	návaly	hypotenze ³ , hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	zduření nosní sliznice	dyspnoe, epistaxe		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
	dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nauzea, gastroezofageální reflux		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		vyrážka	kopřivka, Stevensův-Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² , hyperhidróza (pocení)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	bolest zad, bolest svalů, bolest v končetině			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
		prodloužená erekce	priapismus, krvácení z penisu, hematospermie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
		bolest na hrudi ¹ , periferní edém, únava	faciální edém ² , náhlá srdeční smrt ^{1,2}	

(1) Většina pacientů vykazovala preexistující přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů (viz bod 4.4).

(2) Nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování nepozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

(3) Častěji hlášená, pokud je tadalafil podáván pacientům užívajícím antihypertenziva.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve srovnání s placebem byl u pacientů léčených jednou denně tadalofilem hlášený mírně zvýšený výskyt abnormalit EKG, především sinusové bradykardie. Většina těchto abnormalit EKG nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků.

Další skupiny populace

Údaje z klinických studií u pacientů starších 65 let užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě benigní hyperplazie prostaty jsou omezené. V klinických studiích s tadalofilem podávaným v případě potřeby k léčbě erektilní dysfunkce, byl průjem častěji hlášen u pacientů starších 65 let. V klinických studiích s tadalofilem v dávce 5 mg užívaným jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty byly u pacientů starších 75 let častěji hlášeny závratě a průjem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Ve studiích s jednorázovými dávkami až 500 mg podávanými zdravým dobrovolníkům a

s opakovanými denními dávkami až 100 mg podávanými pacientům byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách. V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva používaná při poruchách erekce, ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je selektivní a reverzibilní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) specifické pro cGMP (cyklický guanosin-monofosfát). Zatím co při sexuální stimulaci dochází k lokálnímu uvolnění oxidu dusnatého (NO), inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. Tento proces vede k uvolnění hladkého svalstva, přítoku krve do tkání penisu, a tím k erekci. Tadalafil je v léčbě erektilní dysfunkce neúčinný bez sexuální stimulace.

Účinek inhibice PDE5 na koncentraci cGMP v corpus cavernosum je pozorován také v hladkém svalstvu prostaty, močového měchýře a jejich cévním zásobení. Výsledná relaxace cév zvyšuje prokrvení, což může být mechanismus, který zlepšuje příznaky benigní hyperplazie prostaty. Tyto vaskulární účinky mohou být doplněny inhibicí aferentní nervové aktivity močového měchýře a relaxací hladkého svalstva prostaty a močového měchýře.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4, enzymy, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzym nacházející se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, enzym, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tadalafil nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádnou významnou změnu hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6 resp. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2 resp. 4,6 mmHg) ani významnou změnu tepové frekvence. Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento nálezn je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických studií byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně (<0,1 %).

U mužů byly provedeny tři studie tadalafillem v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) denně zaměřené na hodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto studií bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

Erektilní dysfunkce

Ve třech klinických studiích u 1054 pacientů v domácím prostředí bylo hodnoceno časové rozmezí, ve

kterém je tadalafil účinný při podávání v případě potřeby. Tadalafil vykazoval statisticky významné zlepšení schopnosti erekce a úspěšného pohlavního styku až do 36 hodin po užití, stejně jako i zlepšení schopnosti dosažení a udržení erekce pro úspěšný pohlavní styk již 16 minut po podání ve srovnání s placebem.

Ve 12týdenní studii provedené u 186 pacientů (142 užívajících tadalafil, 44 placebo) se sekundární erektilní dysfunkci způsobenou poraněním míchy tadalafil signifikantně zlepšoval erektilní funkci vedoucí k průměrnému podílu úspěšných pokusů o pohlavní styk na subjekt u pacientů užívajících tadalafil v dávce 10 nebo 20 mg (flexibilní dávkování, podle potřeby) 48 % ve srovnání se 17 % u pacientů užívajících placebo.

Podávání tadalafilu jednou denně v dávkách 2,5 mg, 5 mg a 10 mg bylo nejprve hodnoceno ve 3 klinických studiích zahrnujících 853 pacientů různého věku (od 21 do 82 let) a různých etnických skupin s erektilní dysfunkcí různého stupně (lehké, středně závažné, těžké) a různé etiologie. Ve dvou primárních studiích účinnosti na vzorku celkové populace byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 57 a 67 % v případě tadalafilu v dávce 5 mg a 50 % v případě tadalafilu v dávce 2,5 mg, v porovnání s 31 a 37 % v případě placeba. Ve studii u pacientů se sekundární erektilní dysfunkcí při diabetu byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 41 a 46 % v případě tadalafilu v dávce 5 mg a tadalafilu v dávce 2,5 mg, v porovnání s 28 % v případě placeba. Většina pacientů v těchto třech studiích měla dobrou odpověď na předchozí léčbu inhibitory PDE5 užívanými podle potřeby. V následné studii bylo 217 pacientů, kterým nebyly dříve inhibitory PDE5 podávány, randomizováno do skupiny s podáváním tadalafilu v dávce 5 mg jednou denně a do skupiny s placebem. Průměrné procento úspěšných pokusů o pohlavní styk na jeden subjekt hodnocení bylo 68 % u pacientů užívajících tadalafil ve srovnání s 52 % u pacientů užívajících placebo.

Benigní hyperplazie prostaty

Tadalafil byl hodnocen ve 4 klinických studiích trvajících 12 týdnů a zahrnujících přes 1500 pacientů se známkami a příznaky benigní hyperplazie prostaty. Zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů bylo při podávání tadalafilu v dávce 5 mg ve čtyřech studiích -4,8, -5,6, -6,1 a -6,3 ve srovnání s hodnotami -2,2, -3,6, -3,8 a -4,2 při podávání placeba. Ke zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů došlo již během 1. týdne. V jedné z těchto studií, která zahrnovala jako aktivní komparátor také tamsulosin v dávce 0,4 mg, bylo zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů při podávání tadalafil v dávce 5 mg, tamsulosinu a placeba -6,3, -5,7 a -4,2.

Jedna z těchto studií hodnotila zlepšení erektilní dysfunkce a známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u pacientů s oběma těmito stavy. Zlepšení erektilní funkce podle mezinárodního indexu a zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických syndromů bylo v této studii 6,5 a -6,1 při podávání tadalafilu v dávce 5 mg ve srovnání se 1,8 a -3,8 při podávání placeba. Průměrný podíl úspěšných pokusů o pohlavní styk na subjekt byl 71,9 % u pacientů užívajících tadalafil v dávce 5 mg ve srovnání se 48,3 % u pacientů užívajících placebo.

Přetrvávání účinku bylo hodnoceno v otevřeném prodloužení jedné ze studií, které prokázalo, že zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů pozorované ve 12. týdnu přetrvávalo až po dobu dalšího roku léčby tadalafilem v dávce 5 mg.

Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána účinnost. Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie s tadalafilem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7-14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojité zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil v dávce 0,3 mg/kg, tadalafil v dávce 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cílového parametru - vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna 6MWD stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -64,7 m ve skupině s tadalafilem v dávce 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafilem v dávce 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která

dostává kortikosteroidy.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčby erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a medián dosažení průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je 2 hodiny po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat tadalafil s jídlem i nalačno. Doba podání (ráno nebo večer) neměla klinicky významný účinek na rychlost a rozsah absorpce.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je přibližně 63 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání.

94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005% podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Eliminace

Průměrná perorální clearance tadalafilu u zdravých jedinců je 2,5 l/h a průměrný eliminační poločas je 17,5 hodiny.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61% podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36% podané dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých jedinců je ve vztahu k času a dávce lineární. V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají hodnoty expozice (AUC) proporcionálně s dávkou. Plazmatické koncentrace rovnovážného stavu jsou dosaženy během 5 dnů při podávání jedné dávky denně.

Farmakokinetika stanovená u populace s erektilní dysfunkcí je podobná farmakokinetice u jedinců bez erektilní dysfunkce.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty perorální clearance tadalafilu, výsledkem byla o 25% vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let.

Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Renální nedostatečnost

V klinických farmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) byla systémová

expozice tadalafilu (AUC) přibližně dvojnásobná u osob s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) poruchou funkce ledvin a také u dialyzovaných osob v terminálním stádiu selhání ledvin. U hemodialyzovaných pacientů byla C_{max} o 41 % vyšší ve srovnání se zdravými subjekty. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

Jaterní nedostatečnost

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s mírnou a střední poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou nedostatečností funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu jednou denně pacientům s poruchou funkce jater. Pokud je tadalafil předepsán pro podávání jednou denně, musí lékař individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19% nižší než AUC u zdravých jedinců. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data neprokázala na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

U potkanů a myší, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1 000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích na potkanech nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

Nebyla zjištěna porucha fertility u samců a samic potkana. U psů, kterým byl tadalafil podáván denně po dobu 6 až 12 měsíců v dávkách 25 mg/kg/den, (tj. nejméně trojnásobně vyšší expozice [rozmezí 3,7-18,6] než u lidí při jednorázové dávce 20 mg) a vyšších, byla zjištěna regrese epitelu semenných kanálků, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolóza
Natrium-lauryl-sulfát
Sacharóza
Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Aspartam (E 951)
Magnesium-stearát
Aroma máty peprné

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al.

Balení po 14, 28 žvýkacích tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A.
Sorou Str. 38, 15125 Athens-Maroussi
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Tadalafil Rontis 5 mg žvýkací tablety: 83/659/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2026