

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Rontis 20 mg žvýkací tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkací tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 4 mg aspartamu, 20 mg sacharózy a 234,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkací tableta (tableta).

Bílá až téměř bílá, kulatá tableta o průměru přibližně 12,1 mm s vyraženým "20,, na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tadalafil Rontis je určen k léčbě erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

Aby byl tadalafil účinný při léčbě erektilní dysfunkce, je nezbytná sexuální stimulace.

Tadalafil Rontis je určen u dospělých k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO, pro zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.

Tadalafil Rontis je určen k léčbě pediatrických pacientů ve věku 2 let a více s plicní arteriální hypertenzí (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

Obvykle je doporučeno užití dávky je 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.

Plicní arteriální hypertenze

Léčba musí být zahájena a monitorována odborníkem se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (dvě tablety o síle 20 mg) podávaná jednou denně.

Pediatriká populace (věk 2 až 17 let)

Doporučené denní dávky podle kategorií věku a tělesné hmotnosti u pediatrikých pacientů jsou uvedeny níže.

Věk a/nebo tělesná hmotnost pediatrikého pacienta	Doporučená denní dávka a režim dávkování
Věk \geq 2 roky Tělesná hmotnost \geq 40 kg Tělesná hmotnost $<$ 40 kg	40 mg (dvě 20mg tablety) jednou denně 20 mg (jedna 20mg tableta) jednou denně

Tento léčivý přípravek není dostupný v jiných formách, proto v případě, že je potřeba jiná forma (formy) tohoto léku vhodnější pro děti, má být použit jiný léčivý přípravek obsahující tadalafil.

U pacientů ve věku $<$ 2 roky nejsou z klinických hodnocení dostupné žádné PK údaje nebo údaje o účinnosti. Nejvhodnější dávka přípravku Tadalafil Rontis u dětí ve věku 6 měsíců až $<$ 2 roky nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není přípravek Tadalafil Rontis pro tuto věkovou podskupinu doporučen.

Opožděné podání dávky, vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud dojde k opoždění podání dávky přípravku Tadalafil Rontis, ale dávka je podána ve stejný den, dávku je třeba užít beze změn režimu podávání následných dávek. Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti nemají užívat dávku navíc.

Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud dojde ke zvracení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Porucha funkce ledvin

- Dospělí muži s erektilní dysfunkcí:

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je maximální doporučenou dávkou 10 mg. Podávání tadalafilu jednou denně není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4 a 5.2).

- Plicní arteriální hypertenze:

Dospělí a pediatriká populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 40 mg

jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

- Dospělí muži s erektilní dysfunkcí:

Doporučená dávka přípravku Tadalafil Rontis je 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 jednou denně 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).

- Plicní arteriální hypertenze:

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní cirhózou (třída A a B dle Childa a Pugh) může být zvážena zahajovací dávka 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater lze zvážit zahajovací dávku 10 mg jednou denně.

U pacientů všech věkových skupin má při předepsání tadalafilu předepisující lékař provést pečlivé posouzení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (třída C dle Childa a Pugh) nebyli v klinickém hodnocení, a proto se u nich použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti 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.

Dávkování a účinnost přípravku Tadalafil Rontis u dětí ve věku < 2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek Tadalafil Rontis je dostupný ve formě 5mg, 10mg a 20mg 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 nearteritické přední optické ischemické neuropatie (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz část 4.4).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Tadalafil Rontis pacientů s erektilní dysfunkcí

Diagnóza erektilní dysfunkce 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).

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 tadalafillem, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

Do klinických hodnocení PAH nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami:

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí nekontrolovanou léčbou

Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů, týkajících se podání tadalafilu pacientům

s venookluzním onemocněním, se podání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se po podání tadalafilu objeví známky plicního edému, měla by být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou mít za následek přechodné snížení krevního tlaku. Lékaři mají pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými základními onemocněními, jako je těžká obstrukce výtokového traktu levé komory, ztráta tekutin, vegetativní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být nepříznivě ovlivněni těmito vazodilatačními účinky.

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).

Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení pro plicní arteriální hypertenzi, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

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), omezeným klinickým zkušenostem a nemožností ovlivnit clearance dialýzou není podávání přípravku Tadalafil Rontis jednou denně doporučeno 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; v případě předepsání přípravku Tadalafil Rontis musí lékař individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika.

Priapismus a anatomické deformity penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. 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.

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).

Užívání s induktory nebo inhibitory CYP3A4

Použití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících chronicky silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin (viz bod 4.5).

Opatrnosti je třeba při předepisování Tadalafil Rontis u 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.

Epoprostenol a jeho analogy

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného společně s epoprostenolem a jeho analogy nebyla studována v kontrolovaných klinických hodnoceních. V případě společného podávání je proto nutná zvýšená opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů již užívajících bosentan (viz body 4.5 a 5.1).

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 s 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} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně), zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) o 32 % a snížil C_{max} o 30 %. 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. Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsanych 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

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravděpodobně CYP2C19, snížil při vícenásobném společném podávání systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27 %. Účinnost tadalafilu nebyla u pacientů již užívajících bosentan přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a C_{max}) bosentanu a jeho metabolitů. Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endotelin-1 nebyla studována.

Antimykobakteriální látky (např. rifampicin)

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 náležitých 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) zvyšuje 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 (bendrofluzid), 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.

Perorální kontraceptiva

V ustáleném stavu zvyšoval tadalafil (40 mg jednou denně) expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % oproti perorálnímu kontraceptivu podanému s placebem. Nedošlo ke statisticky významnému účinku tadalafilu na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadalafillem zprostředkovanou inhibicí intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu se může očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně kvůli tadalafillem zprostředkované inhibici intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08 %) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 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.

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl klinicky významný vliv na farmakokinetiku dioxinu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě populační PK analýzy jsou odhady zdánlivé clearance (CL/F) a účinky bosentanu na CL/F u pediatrických pacientů podobné těm pozorovaným u dospělých pacientů s PAH. Při používání tadalafilu s bosentanem se úprava dávky nepovažuje za nutnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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 kojene 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

Tadalafil pro erektilní dysfunkci

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, nearteritická 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>				
		vyrážka	kopřivka, Stevensův-Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² ,	

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
			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 průměrně 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.

Tadalafil pro plicní arteriální hypertenze

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u $\geq 10\%$ pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, myalgie, nasofaryngitida a bolest v končetině. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obecně mírně až středně závažné. U pacientů nad 75 let jsou údaje týkající se nežádoucích účinků omezené.

V pivotní placebem kontrolované studii použití přípravku tadalafil k léčbě PAH bylo přípravkem tadalafil v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tři sta padesát sedm (357) subjektů, kteří dokončili pivotní studii se poté účastnilo dlouhodoběprodloužení studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou vyjmenovány nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PAH léčených tadalofilem v průběhu placebem kontrolovaného klinického hodnocení. V tabulce jsou zahrnuty také některé nežádoucí

/účinky, které byly hlášeny v klinických hodnoceních a/nebo ze sledování tadalafilu používaného při léčbě erektilní dysfunkce u mužů po uvedení na trh. Frekvence výskytu těchto příhod je označena buď jako „Není známo“ vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z klinického hodnocení z pivotní placebem kontrolované studie použití přípravku tadalafil.

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
Poruchy oka		rozmazané vidění			neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole, centrální serózní chorioretinopatie
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus		náhlá ztráta sluchu
Srdeční poruchy		palpitace ^{2, 5}	náhlá srdeční smrt ^{2, 5} tachykardie ^{2, 5}		nestabilní angina pectoris, ventrikulární arytmie, infarkt myokardu ²
Cévní poruchy	návaly	hypotenze	hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	nasopharyngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
Gastrointestinální poruchy	nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest svalů, bolest zad, bolest v končetině (včetně diskomfortu končetiny)				
Poruchy ledvin a			hematurie		

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
močových cest					
Poruchy reprodukčního systému a prsu		zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		faciální edém, bolest na hrudi ²			

(1) Příhody nebyly hlášeny v registračních hodnoceních a jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce.

(2) Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.

(3) Aktuální zahrnuté termíny dle MedDRA jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha a žaludeční diskomfort.

(4) Klinické non-MedDRA termíny zahrnují hlášení abnormálních/nadměrných menstruačních krvácivých stavů jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální hemoragie.

(5) Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce, mimo to jsou odhady frekvence výskytu založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech s nežádoucím účinkem v pivotalní placebem kontrolované studii přípravku tadalafil.

(6) Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy. Může k ní dojít na začátku léčby a časem se v průběhu léčby snižuje.

Pediatrická populace

Celkem bylo tadalafilem v klinických hodnoceních (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) léčeno 51 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2,5 do 17 let. V neintervenci peregistrační studii (H6D-JE-TD01) bylo tadalafilem léčeno celkem 391 pediatrických pacientů s PAH ve věku od novorozence do < 18 let. Po podání tadalafilu byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících podobné těm pozorovaným u dospělých. Vzhledem k rozdílům v designu studií, velikosti vzorku, pohlaví, rozpětí věku a dávkách jsou poznatky týkající se bezpečnosti z těchto hodnocení uvedeny samostatně níže.

Placebem kontrolované klinické hodnocení u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVHV)

V randomizované, placebem kontrolované studii u 35 pacientů s PAH ve věku od 6,2 do 17,9 let (medián věku 14,2 let) bylo po dobu 24 týdnů léčeno celkem 17 pacientů jednou denně tadalafilem v dávce 20 mg (kohorta se střední tělesnou hmotností, ≥ 25 kg až < 40 kg) nebo v dávce 40 mg (kohorta s vysokou tělesnou hmotností, ≥ 40 kg) a 18 pacientů bylo léčeno placebem. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které se vyskytly u ≥ 2 pacientů léčených tadalafilem, byla bolest hlavy (29,4 %), infekce horních cest dýchacích a chřipka (každá 17,6 %) a artralgie a epistaxe (každá 11,8 %). Nebyla hlášena žádná úmrtí ani žádné závažné nežádoucí příhody. Z 35 pediatrických pacientů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo 32 pacientů do 24měsíčního dlouhodobého otevřeného prodloužení a 26 pacientů následně sledování dokončilo. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nekontrolovaná studie farmakokinetiky u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVIG)

Ve studii s vícenásobným zvýšením dávky u pediatrických pacientů obdrželo 19 pacientů s mediánem věku 10,9 let [rozpětí 2,5–17 let] jednou denně tadalafil v rámci otevřeného léčebného období v délce trvání 10 týdnů (1. období) a v rámci dalších až 24 měsíců prodloužení (2. období).

U 8 pacientů (42,1 %) byly hlášeny závažné nežádoucí příhody. Jednalo se o plicní hypertenzi (21,0 %), virovou infekci (10,5 %), a srdeční selhání, gastritidu, pyrexii, diabetes mellitus 1. typu, febrilní křeče, presynkopu, epileptické záchvaty a ovariální cystu (každá 5,3 %). Žádný pacient léčbu v důsledku nežádoucích příhod neukončil. Nežádoucí příhody vznikající při léčbě (TEAE) byly hlášeny u 18 pacientů (94,7 %) a nejčastějšími nežádoucími příhodami vznikajícími při léčbě (vyskytujícími se u ≥ 5 pacientů) byla bolest hlavy, pyrexie, virová infekce horních cest dýchacích a zvracení. Byla hlášena dvě úmrtí.

Poregistrační studie u pediatrických pacientů (H6D-JE-TD01)

V průběhu neintervenční poregistrační studie v Japonsku, která zahrnovala 391 pediatrických pacientů s PAH (maximální období sledování 2 roky), byly získány bezpečnostní údaje. Průměrný věk pacientů ve studii byl $5,7 \pm 5,3$ let, včetně 79 pacientů ve věku < 1 rok, 41 pacientů ve věku 1 až < 2 roky, 122 pacientů ve věku 2 až 6 let, 110 pacientů ve věku 7 až 14 let a 39 pacientů ve věku 15 až 17 let. U 123 pacientů (31,5 %) byly hlášeny nežádoucí příhody. Incidence nežádoucích příhod (u ≥ 5 pacientů) byly plicní hypertenze (3,6 %); bolest hlavy (2,8 %); srdeční selhání a snížení počtu krevních destiček (každá 2,0 %); epistaxe a infekce horních cest dýchacích (každá 1,8 %); bronchitida, průjem a abnormální funkce jater (každá 1,5 %); gastroenteritida, gastroenteropatie se ztrátou bílkovin a zvýšení aspartátaminotransferázy (každá 1,3 %). Incidence závažných nežádoucích příhod byla 12,0 % (u ≥ 3 pacientů), včetně plicní hypertenze (3,6 %), srdečního selhání (1,5 %) a pneumonie (0,8 %). Bylo hlášeno 16 úmrtí (4,1 %); žádné nemělo souvislost s tadalafilem.

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).

Erektilní dysfunkce

Zatím co při sexuální stimulaci dochází k lokálnímu uvolnění oxidu dusnatého (NO), inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. Tento proces vede k uvolnění hladkého svalstva, přítoku krve do tkání penisu, a tím k erekci. Tadalafil je neúčinný bez sexuální stimulace při léčbě erektilní dysfunkce.

Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze je spojená s porušením uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

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

Erektilní dysfunkce

Ve třech klinických studiích u 1054 pacientů v domácím prostředí bylo hodnoceno časové rozmezí, ve kterém je tadalafil účinný. Tadalafil ve srovnání s placebem vykazoval statisticky významné zlepšení schopnosti erekce a úspěšného pohlavního styku až do 36 hodin po užití, stejně jako i schopnosti dosažení a udržení dostatečné erekce již 16 minut po podání.

Tadalafil v dávkách od 2 do 100 mg byl hodnocen v 16 klinických studiích zahrnujících 3 250 pacientů včetně pacientů s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně závažné, těžké), různé etiologie, v různých věkových kategoriích (od 21 do 86 let) a různých etnických skupin. Většina pacientů uváděla nejméně 1 rok trvající poruchy erekce. 81 % pacientů zahrnutých do primárních studií účinnosti u obecné populace uvedlo, že přípravek tadalafil zlepšil jejich erekci oproti 35 % pacientů na placebo. Rovněž pacienti trpící poruchami erekce všech stupňů závažnosti uváděli zlepšení erekce při užívání tadalafilu (86 % s lehkou, 83 % se středně závažnou a 72 % pacientů s těžkou poruchou oproti 45 %, 42 % a 19 % na placebo). V primárních studiích účinnosti bylo u pacientů léčených tadalfilem úspěšných 75 % všech pokusů o pohlavní styk oproti 32 % na placebo.

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

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolovaná studie byla provedena u 405 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil v dávce 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorexigenu, s infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně 1 rok trvajícího vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (např. defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (v rozmezí od 14 do 90 let), většina byli běloši (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a PAH spojená se systémovou vaskulární kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná výchozí hodnota vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti výchozím hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placebo adjustovaným

středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; metoda dle Hodgese-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95% CI: 15,2, 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu v dávce 40 mg. Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p < 0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání hodnoceného léčivého přípravku, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil v dávce 40 mg společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placebo 17 metrů ($p=0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0; metoda dle Hodgese-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4, 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil 40 mg ($n=37$) to bylo 39 metrů ($p < 0,01$; 95% CI: 13,0, 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95% CI: 19,7, 69,0).

Podíly pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byly podobné pro tadalafil v dávce 40 mg i pro skupinu placebo (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení stavu v 16. týdnu byl nižší u pacientů s tadalafilem v dávce 40 mg (5 %, 4 ze 79 pacientů) oproti skupině placebo (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placebo i tadalafilu v dávce 40 mg malé a nevýznamné.

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu v dávce 40 mg zlepšení v oblastech dotazníku SF-36, které se týkají fyzických funkcí, tělesného omezení, tělesné bolesti, všeobecného zdraví, vitality a sociálního fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v oblastech dotazníku SF-36, které se týkají emocionálních potíží a duševního zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu v dávce 40 mg pozorováno v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsahu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil v dávce 40 mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlaky v plicnici (-4,3mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (- 209 dyn.s/cm⁵) ve srovnání s výchozími hodnotami ($p < 0,05$). Následné analýzy však prokázaly, že ve srovnání s placebem se změny oproti výchozím hodnotám kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u tadalafilu v dávce 40 mg významně nelišily.

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo dlouhodobého prodloužení studie. Celkem 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadalafilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, byla míra přežití po 1 roce 96,4 %. Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil v dávce 20 mg nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny 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 významné změny 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 s tadalafilem 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.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze u pediatrických pacientů

Celkem bylo ve studii (H6D-MC-LVHV) se dvěma obdobími s přídatnou léčbou (k současně užívanému antagonistovi endotelinových receptorů) léčeno 35 pediatrických pacientů s PAH ve věku 6 až < 18 let. Byla hodnocena účinnost, bezpečnost a PK tadalafilu. V 6měsíčním dvojité zaslepeném období (1. období) obdrželo 17 pacientů tadalafil a 18 pacientů placebo.

Dávka tadalafilu byla podána v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta při screeningové návštěvě. Většina pacientů (25 [71,4 %]) měla tělesnou hmotnost ≥ 40 kg a obdržela dávku 40 mg, zbývající pacienti (10 [28,6 %]) měli tělesnou hmotnost ≥ 25 kg až < 40 kg a obdrželi dávku 20 mg. Ve studii bylo 16 chlapců a 19 dívek; medián věku celkové populace byl 14,2 let (rozpětí od 6,2 do 17,9 let). Do studie nebyl zařazen žádný pacient ve věku < 6 let. Etiologie plicní arteriální hypertenze byla především IPAHA (74,3 %) a PAH související s přetrvávající nebo rekurentní plicní hypertenzí po korekci vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (25,7 %). Většina pacientů (80 %) měla funkční třídu II podle klasifikace WHO.

Primárním cílem 1. období bylo vyhodnotit účinnost tadalafilu v porovnání s placebem ve zlepšení hodnoty 6MWD od počátku studie do 24. týdne dle hodnocení u pacientů ve věku ≥ 6 až < 18 let, jejichž vývoj dovolil test 6MW provést. V primární analýze (MMRM) byla průměrná změna 6MWD vypočítaná metodou nejmenších čtverců (směrodatná chyba: SE) od počátku studie do 24. týdne 60 (SE: 20,4) metrů pro tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrů pro placebo.

Dále byl u pediatrických pacientů s PAH ve věku ≥ 2 až < 18 let použit model expozice-odpověď (ER, *exposure-response*) pro předpověď hodnoty v testu 6MWD na základě expozice pediatrických pacientů po podání denních 20mg nebo 40mg dávek odhadnutých pomocí populačního PK modelu a zavedeného modelu ER pro dospělé (studie H6D-MC-LVGY). Model prokázal podobnost odpovědi mezi výsledky 6MWD předpovězenými modelem a reálně pozorovanými u pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let ve studii H6D-MC-LVHV.

V průběhu 1. období nebyly v žádné z léčebných skupin potvrzeny případy klinického zhoršení. Podíl pacientů se zlepšením ve funkční třídě dle klasifikace WHO od počátku studie do 24. týdne byl 40 % ve skupině s tadafilem v porovnání s 20 % ve skupině s placebem. Dále byl pozorován pozitivní trend možné účinnosti tadalafilu v porovnání s placebem také v měřeních, jako je NT-proBNP (léčebný rozdíl: -127,4; 95% CI: -247,05 až -7,80), echokardiografické parametry (TAPSE: léčebný rozdíl 0,43; 95% CI: 0,14 až 0,71; systolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,40; 95% CI: -0,87 až 0,07; diastolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,17; 95% CI: -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlášeným perikardiálním výpotkem ve skupině s placebem a žádný ve skupině s tadafilem) a CGI-I (zlepšení u tadalafilu 64,3 %, u placebo 46,7 %).

Údaje z dlouhodobého prodloužení

Celkem 32 pacientů z placebem kontrolované studie (H6D-MC-LVHV) vstoupilo do otevřeného období 2letého prodloužení (2. období), v němž všichni pacienti užívali tadalafil v dávce odpovídající jejich hmotnostní kohortě. Primárním cílem 2. období bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost tadalafilu.

Celkem 26 pacientů dokončilo následné sledování, v němž nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. U 5 pacientů došlo ke klinickému zhoršení: 1 pacient měl nově vzniklou synkopu, u 2 pacientů byla zvýšena dávka antagonisty endotelinového receptoru, u 1 pacienta byla přidána nová souběžná specifická léčba PAH a 1 pacient byl hospitalizován pro progresi PAH. Funkční třída dle klasifikace WHO byla na konci 2. období u většiny pacientů udržena či zlepšena.

Farmakodynamické účinky u dětí ve věku < 6 let

Vzhledem k omezené dostupnosti farmakodynamických měření a nedostatku vhodných a schválených klinických cílových parametrů u dětí mladších 6 let byla účinnost pro tuto populaci extrapolována na základě přiřazení expozice k rozmezí účinné dávky u dospělých.

Dávkování a účinnost přípravku Tadalafil Rontis nebyly u dětí mladších 2 let stanoveny.

Duchennova muskulární dystrofie

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána účinnost. Randomizovaná, dvojitě 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 dvojitě 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 tadalafil v dávce 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafil 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. Dětem byly dávky tadalafilu v klinických hodnoceních a peregistračních studiích podávány nezávisle na jídle, bez obav týkajících se bezpečnosti.

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. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně jsou plazmatické koncentrace rovnovážného stavu dosaženy během 5 dnů při podávání jedné dávky denně.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Farmakokinetika stanovená u populace s poruchami erekce je shodná s farmakokinetikou u jedinců bez erektilní dysfunkce.

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v ustáleném stavu vyšší o 26 %. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nejsou klinicky významné rozdíly v C_{max} . Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

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.

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

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. V případě předepsání tadalafilu musí lékař individuálně a pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů s těžkou jaterní cirhózou (třída C dle Childa a Pugh) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

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.

Rasa

Farmakokinetické studie zahrnovaly subjekty a pacienty z rozdílných etnických skupin a nebyly identifikovány žádné rozdíly v typické expozici tadalafilu. Není vyžadována úprava dávky.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků ženského a mužského pohlaví nebyly po podání jednorázové nebo opakovaných dávek tadalafilu pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici. Není vyžadována úprava dávky.

Pediatrická populace

Na základě údajů od 36 pediatrických pacientů s PAH ve věku 2 až < 18 let neměla tělesná hmotnost vliv na clearance tadalafilu. Hodnoty AUC ve všech hmotnostních skupinách pediatrických pacientů jsou podobné těm pozorovaným při stejné dávce u dospělých. Ukázalo se, že tělesná hmotnost je prediktorem maximální expozice u dětí. Vzhledem k tomuto účinku tělesné hmotnosti je dávka u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky s hmotností < 40 kg 20 mg denně a očekává se, že C_{max} bude podobná té pozorované u

pediatrických pacientů s hmotností ≥ 40 kg, kteří užívají 40 mg denně. T_{\max} pro tabletovou formu byla odhadnuta jako přibližně 4 hodiny a byla nezávislá na tělesné hmotnosti. Hodnoty poločasu tadalafilu byly odhadnuty v rozmezí 13,6 až 24,2 hodin pro rozmezí tělesné hmotnosti 10 až 80 kg a nevykazovaly žádné klinicky významné rozdíly.

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 myši, 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
Monohydrát laktózy
Sacharóza
Mikrokrystalická 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al.

Balení po 4, 8 a 12 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Tadalafil Rontis 20 mg žvýkáci tablety: 83/661/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2026