

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tadalafil AL 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 315,3 mg Lactose (als Lactose und Lactose-Monohydrat).
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
 Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „T 20“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite, mit den Abmessungen 13,5 mm x 6,6 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.
 Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.
 Tadalafil AL ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene Männer
 Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.
 Bei Patienten, bei denen sich nach Einnahme von 10 mg Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden.
 Die Einnahme sollte mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.
 Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.
 Dosen von 10 und 20 mg Tadalafil sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.
 Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von Tadalafil erwarten (z.B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von Tadalafil in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.
 Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg herabgesetzt werden.

Die Angemessenheit der täglichen Dosierung sollte bei kontinuierlicher Anwendung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer
 Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis. Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung

Die empfohlene Dosis von Tadalafil beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen höher als 10 mg Tadalafil vor.

Die einmal tägliche Anwendung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb sollte vor einer Verordnung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Männer mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet zur Behandlung der erektilen Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von Tadalafil bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
 Nicht alle Dosisempfehlungen sind unter Verwendung der 20 mg Tabletten realisierbar; Tadalafil kann auch als 2,5 mg, 5 mg und 10 mg Tabletten verfügbar sein.
 Es werden möglicherweise nicht alle Stärken in den Verkehr gebracht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt.
 Daher ist die Anwendung von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen Tadalafil nicht verwenden.
 Ärzte müssen das potenzielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen, und daher ist die Anwendung von Tadalafil kontraindiziert:

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (<90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Tadalafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Tadalafil
 Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potenzielle zugrunde liegende Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn jedweder Behandlung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status des Patienten erheben, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko verbunden ist. Tadalafil hat gefäßerweiternde Eigenschaften, die eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung bewirken (siehe Abschnitt 5.1) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion sollte die Bestimmung möglicher zugrunde liegender Ursachen einschließen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen. Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Herz-Kreislauf

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitation und Tachykardie wurden aus klinischen Studien und/oder spontan nach Markteinführung berichtet. Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Allerdings ist es nicht möglich, mit Gewissheit festzustellen, ob diese Ereignisse in

ursächlichem Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, mit Tadalafil, mit der sexuellen Aktivität oder einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Bei Patienten, die Alpha₁-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung Tadalafil absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Deshalb sollte vor einer Verordnung von Tadalafil der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penistgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z.B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Wenn Tadalafil an Patienten verschrieben wird, die potente CYP3A4-Inhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Erythromycin) einnehmen, ist Vorsicht geboten, da eine erhöhte Tadalafil-Exposition (AUC) bei Kombination dieser Arzneimittel beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Tadalafil und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie Tadalafil nicht in solchen Kombinationen einnehmen dürfen.

Lactose

Tadalafil AL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tadalafil AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie im Folgenden erläutert, wurden Interaktionsstudien mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil durchgeführt. Bezüglich solcher Interaktionsstudien, bei denen nur die 10 mg Tadalafil Dosierung verwendet wurde, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosierungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC von Tadalafil (10 mg) auf das Doppelte und c_{max} um 150% im Vergleich zu den AUC- und c_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC von Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und c_{max} um 220%. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2 x 200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter c_{max} . Obwohl die spezifischen Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, sollten andere Protease-Inhibitoren wie Saquinavir und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft mit Vorsicht gleichzeitig gegeben werden, da zu erwarten ist, dass sie den Tadalafil-Plasmaspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Transportmoleküle

Die Rolle von Transportmolekülen (z.B. p-Glycoprotein) bei der Verteilung von Tadalafil ist nicht bekannt. Daher besteht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die durch Inhibierung von Transportmolekülen hervorgerufen werden.

Cytochrom P450 Induktoren

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88%, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil.

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). Entsprechend den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden 7 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Tadalafil und 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zu verschiedenen Zeitpunkten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten

Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, sollten daher bei einem Patienten, der Tadalafil (2,5 mg–20 mg) erhält, mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen wird. Nitrate sollten in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung mit einer angemessenen hämodynamischen Kontrolle gegeben werden.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen sollten mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potenzial Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmern (Enalapril), Beta-Rezeptoren-Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazid) und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin-II-Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der

Ausnahme von Alpha-Blockern – siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch sollten Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren

In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher sollte man bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs vorsichtig sein.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zeigte sich bei der Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute). Obwohl dieser Effekt geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, sollte er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

Ethinylestradiol und Terbutalin

Tadalafil zeigte eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol; eine ähnliche Erhöhung kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, obwohl die klinischen Auswirkungen unbekannt sind.

Alkohol

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde dabei so verabreicht, dass die Alkohol-Absorption maximiert war (keine Nahrungsaufnahme seit dem vorangegangenen Abend bis 2 Stunden nach der Alkohol-Gabe).

Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40%iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Bei Verabreichung von Tadalafil mit geringeren Alkoholmengen (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden

Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil eine klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance solcher Arzneimittel bewirkt, die durch CYP450-Isoformen metabolisiert werden. Studien haben bestätigt, dass Tadalafil CYP450-Isoformen, einschließlich CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 und CYP2C19, weder inhibiert noch induziert.

CYP2C9 Substrate (z.B. R-Warfarin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

Antidiabetika

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tadalafil ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise auf die Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft verzichtet werden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei sich daran anschließende klinische Studien zeigen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration

beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tadalafil hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf Tadalafil reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten Tadalafil-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von Tadalafil berichtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die auf Seite 4 aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebokontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8.022 Tadalafil-Patienten und 4.422 Placebo-Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG-Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradycardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

Andere besondere Patientengruppen

Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5 mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Selten	Angioödem ²
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindel
	Selten	Schlaganfall ¹ (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken ¹ , Migräne ² , Krampfanfälle ² , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden
	Selten	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ² , Augenvenenverschluss ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
	Selten	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit
Herzerkrankungen¹	Gelegentlich	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris ² , ventrikuläre Arrhythmien ²
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung
	Gelegentlich	Hypotonie ³ , Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Verstopfte Nase
	Gelegentlich	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dyspepsie
	Gelegentlich	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
	Selten	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom ² , exfoliative Dermatitis ² , Hyperhidrosis (Schwitzen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Lang andauernde Erektionen
	Selten	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustschmerz ¹ , periphere Ödeme, Müdigkeit
	Selten	Gesichtsödem ² , plötzlicher Herztod ^{1,2}

¹ Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

² Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebokontrollierten Studien beobachtet wurden.

³ Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten gegeben. Die unerwünschten Ereignisse waren denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion
ATC-Code: G04BE08

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. In der Behandlung der erektilen Dysfunktion zeigt

Tadalafil ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als

auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Drei klinische Studien mit 1.054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von Tadalafil zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellem Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrechtzuerhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mmHg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mmHg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth-Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbuunterscheidung (blau/grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten (<0,1%).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z.B. Motilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg an 3.250 Patienten untersucht. Die Patienten litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ausprägung (leicht, mäßig, schwer) und Ätiologie und waren verschiedenen Alters (von 21–86 Jahre) und ethnischer Zugehörigkeit. Die meisten Patienten berichteten über eine schon mindestens ein Jahr andauernde erektile Dysfunktion. In den primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation berichteten 81% der Patienten über eine verbesserte Erektion unter Tadalafil im Vergleich zu 35% unter Placebo. Ebenso berichteten Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Schweregrade über eine Verbesserung der Erektion nach der Einnahme von Tadalafil (86% bei geringer, 83% bei mittlerer und 72% bei schwerer erektiler Dysfunktion im Vergleich zu 45%, 42% und

19% bei Placebo). Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, waren in den primären Wirksamkeitsstudien bei 75% der mit Tadalafil behandelten Patienten erfolgreich, verglichen mit 32% unter Placebo.

In einer 12-wöchigen Studie, die mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion bei Rückenmarksverletzung durchgeführt wurde, verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion. Die Einnahme von Tadalafil 10 oder 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) erhöhte im Mittel (verteilt auf alle Personen) die erfolgreichen Versuche auf 48% im Vergleich zu 17% unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann Tadalafil unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94%. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

Weniger als 0,0005% der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden.

Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61% der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36% der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil ist bei gesunden Probanden im Hinblick auf Zeit und Dosis linear. Über den Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis. Eine *Steady-State*-Plasmakonzentration wird bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Die mit dem Populationsansatz bestimmte Pharmakokinetik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion ist der bei Personen ohne erektile Dysfunktion vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörungen

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41% erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörungen

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Daher sollte vor der Verordnung von Tadalafil der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

Diabetiker

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19% niedriger als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Bioverfügbarkeit erfordert keine Dosisanpassung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1.000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie

an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren als Menschen nach einer 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose

Croscarmellose-Natrium

Natriumdodecylsulfat

Hyprolose (53,4–80,5% Hydroxypropoxy-Gruppen)

Polysorbat 80

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blister

Originalpackung mit 4, 8, 12, 24 und 48 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH

Gottlieb-Daimler-Straße 19

D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0

Telefax: 07333/9651-60004

info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

96917.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

08.03.2017

10. Stand der Information

Mai 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin