

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tadalafil Heumann 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 367,584 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Gelbe, kapselförmige Filmtablette, ungefähr 14,3 mm lang und 7 mm breit, bikonvex, mit abgerundeten Kanten, auf einer Seite mit „T 20“ geprägt, auf der anderen Seite glatt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.
Tadalafil kann bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Tadalafil Heumann ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1) bei Erwachsenen.

Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern

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.

Tadalafil 10 mg und 20 mg Filmtabletten 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 Heumann 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.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung der PAH verfügt.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg (2 × 20 mg) und kann zum Essen oder unabhängig davon eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion

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).

Pulmonalarterielle Hypertonie

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Die Dosis kann unter Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einmal täglich 40 mg erhöht werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten, sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Patienten mit einer schweren 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).

Pulmonalarterielle Hypertonie

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung mit 10 mg Einzeldosen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse A und B) kann eine Startdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden. Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht

und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Diabetes

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tadalafil zur Behandlung der PAH bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 Heumann 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 Heumann nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen 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 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen 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-Inhibitors in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von PDE5-Inhibitoren, einschließlich 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 einer Behandlung mit Tadalafil Heumann

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion
Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektiler Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle 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 zugrundeliegender 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

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion
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.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Die folgenden Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren nicht in den klinischen Studien zu PAH eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- Patienten mit konstriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Da es keine klinischen Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei diesen Patienten gibt, wird die Einnahme von Tadalafil Heumann nicht empfohlen.

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease – PVOD) signifikant verschlechtern. Da bisher keine klinischen Daten zur Tadalafil-Einnahme von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung vorliegen, wird für diese Patienten die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. Sollten während der Behandlung mit Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems auftreten, sollte die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht gezogen werden.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch eine solche gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten; hierzu zählen beispielsweise Patienten mit einer schweren linksventrikulären Auswurfbehinderung, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.

Beide Patientengruppen

Bei Patienten, die Alpha¹-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil Heumann 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-Inhibitoren berichtet worden. Analysen von Beobachtungsdaten deuten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE5-Inhibitor einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung Tadalafil Heumann absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten, angeborenen degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese verbunden mit einer Bindegeweberkrankung), sollten Patienten angewiesen werden, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Anwendung von Tadalafil zu beenden und sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil-Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die

Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Erektile Dysfunktion

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 Heumann der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht und deshalb wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Bei Männern, die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, wurde Priapismus berichtet. 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 Penisgewebes 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-Induktoren oder -Inhibitoren

Erektile Dysfunktion

Wenn Tadalafil Heumann 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).

Pulmonalarterielle Hypertonie

Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren, wie Rifampicin, einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol oder Ritonavir, einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Tadalafil Heumann und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Die 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 Heumann nicht in solchen Kombinationen einnehmen dürfen.

Prostacyclin und seine Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Tadalafil und Prostacyclin

oder seinen Analoga wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Daher ist im Fall der Kombinationsgabe Vorsicht geboten.

Bosentan

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Lactose

Tadalafil Heumann enthält Lactose. Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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 15 % 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 22 %. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2×200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Ritonavir (500 mg oder 600 mg 2-mal täglich) erhöhten die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32 % und verminderte C_{max} um 30 %. Obwohl die spezifischen Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, sollten andere Protease-Inhibitoren, wie Saquinavir, und andere CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. 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-Glykoprotein) bei der Verteilung von Tadalafil ist nicht bekannt. Daher besteht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die durch Inhibierung von Transportmolekülen hervorgerufen werden.

P-Glykoprotein Substrate (z.B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal pro Tag) hatte keinen klinisch signifikanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin.

Cytochrom P450 Induktoren

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin (600 mg täglich), reduzierte die AUC von Tadalafil

um 88 % und C_{max} um 46 %, verglichen mit den AUC- und C_{max} -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 Plasmakonzentration von Tadalafil.

Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Bosentan)

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein mittelstarker Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte nach mehreren kombinierten Verabreichungen die systemische Exposition von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und C_{max} um 27 %. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und C_{max}) von Bosentan oder seiner Metabolite nicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationen von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

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 Heumann 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 mg 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 Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Inhibitoren (Enalapril), Beta-Rezeptoren-Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor-Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calciumkanal-Blockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptoren-Blockern 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 Blutdruckveränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruckeinstellung 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 Ergebnisse 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-Inhibitoren verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven, klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Inhibitoren, 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-Inhibitor) 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.

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 Inhibition 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 Exposition (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.

P-Glykoprotein Substrate (z. B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Orale Kontrazeptiva

Tadalafil (40 mg einmal täglich) erhöhte die Ethinylestradiol Exposition (AUC) im Steady-state um 26 % und C_{max} um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo eingenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt von Tadalafil auf Levonorgestrel, dies lässt vermuten, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Inhibition der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 Heumann 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 Heumann 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 Heumann reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Tadalafil bei erektiler Dysfunktion

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostataasyndroms 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 unten 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 Prostataasyndroms in der täglichen Dosierung.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Siehe Tabelle Seite 5.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG-Anomalien, in erster Linie Sinusbradykardie. 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 Prostataasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 10/20 mg 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 Prostataasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in pulmonaler arterieller Hypertension

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, aufgetreten bei $\geq 10\%$ der Patienten im Tadalafil-40 mg-Behandlungsarm waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötungen, Muskelschmerzen, Epipharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen

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

leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit Tadalafil in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich behandelt; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die ausschlaggebende Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folge-

studie zur Langzeitbeobachtung ein. Die verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 und 40 mg.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet alle Nebenwirkungen auf, die während der placebokontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die Tadalafil einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige Nebenwirkungen enthalten, die aus klinischen Studien und/oder seit Markteinführung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurden. Diese Ereignisse wurden entweder

in ihrer Häufigkeit als „Nicht bekannt“ eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann, oder wurden in ihrer Häufigkeit auf Grundlage der klinischen Studiendaten der pivotalen placebokontrollierten Studie von Tadalafil eingestuft.

Häufigkeitsangaben geschätzte: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Siehe Tabelle auf Seite 6.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
Erkrankungen des Immunsystems				
	Überempfindlichkeitsreaktionen ⁵			Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen ⁶	Ohnmacht, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung) ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagischer Vorfälle)
Augenerkrankungen				
	Verschwommenes Sehen			Nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss, Gesichtsfeldausfall
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus		Plötzliche Taubheit
Herzerkrankungen				
	Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmie, Herzinfarkt ²
Gefäßerkrankungen				
Hautrötungen	Hypotonie	Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum				
Epipharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/Beschwerden ³)	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschlag (rash)	Urtikaria ⁵ , Hyperhidrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermien		Länger andauernde Erektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

¹ Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien.

² Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

³ Die derzeitigen MedDRA-Bezeichnungen schließen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.

⁴ Klinische nicht-MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung, wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

⁵ Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien und zusätzlich wurde die Häufigkeit abgeschätzt auf der Grundlage von nur 1 oder 2 Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis während der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil aufgetreten ist.

⁶ Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzel Dosen bis zu 500 mg wurden an gesunden 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, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

Erektile Dysfunktion

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5).

Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Inhibition der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penistissue, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. In der Behandlung der erektilen Dysfunktion zeigt Tadalafil ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), ein Enzym, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist. Die pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und daraus resultierend mit einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Inhibition der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation der Lungengefäßbahnen.

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

Erektile Dysfunktion

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 Geschlechtsverkehr 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 aufrecht zu erhalten.

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 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) 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 Farberkennung (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), Ätiologie, Alter (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.

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 405 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z. B. Bosentan (stabile Erhaltungsdosis von bis zu 125 mg zweimal täglich), eine dauerhafte Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff erlaubt. Mehr als die Hälfte (53,3 %) der Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Die Patienten wurden auf eine der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) randomisiert. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter idiopathischer oder assoziierter PAH aufgrund einer Kollagenose, aufgrund einer Anwendung von Anorektika, aufgrund einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), in Verbindung mit einem Vorhofseptumdefekt oder in Verbindung mit einer operativen Behebung eines angeborenen systemischen pulmonalen Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus [offener Ductus botalli]), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Bereich 14–90 Jahre) die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (80,5 %) und weiblich (78,3 %). Die Ätiologien der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) waren vorwiegend idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Die Mehrzahl der Patienten war eingestuft in die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse III (65,2 %) und II (32,1 %). Bei der Basiserhebung betrug die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) von der Basiserhebung bis zur Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Wert für Signifikanz mit einem placebokorrigierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$; 95 % CI: 9,5; 44,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 33 Meter, 95 % CI: 15,2; 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke war ab Behandlungswoche 8 sichtbar. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6MWD wurde in Woche 12 gezeigt, in der die Patienten die Einnahme der Studienmedikation verzögern sollten, um ein Tief der Wirkstoffkonzentration widerzuspiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse und 6MWD bei Basiserhebung waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ($n = 39$) erhalten hatten, betrug der placebokorrigierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1; 43,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 23 Meter, 95 % CI: -2,4; 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhalten hatten ($n = 37$) betrug der mediane Anstieg 39 Meter ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0; 66,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (im Mittel 44 Meter, 95 % CI: 19,7; 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der „Tadalafil 40 mg“- und Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei Tadalafil 40 mg behandelten Patienten (5 %; 4 von 79 Patienten) seltener auf als bei Placebo (16 %; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 beobachtet. Keine Verbesserungen wurden in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des SF-36 beobachtet. Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg bei den EuroQol (ED-5D) US und UK Indexwerten bzgl. Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit-Komponenten und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpfunktion (0,6 l/min) und reduzierte die pulmonalen Arteriendrucke (-4,3 mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*cm⁵) im Vergleich zur Basiserhebung ($p < 0,05$). Allerdings, zeigen *post hoc* Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Be-

handlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Langzeit-Behandlung

357 Patienten der placebokontrollierten Studie wurden in eine Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen. Von diesen wurden 311 Patienten mindestens für 6 Monate mit Tadalafil behandelt, 293 Patienten für 1 Jahr (mediane Exposition 365 Tage; Bereich 2 Tage bis 415 Tage). Bei den Patienten, für die Daten verfügbar sind, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 96,4 %. Bei denjenigen Patienten, die 1 Jahr mit Tadalafil behandelt wurden, erschienen die 6-Minuten-Gehstrecke und die WHO-Funktionsklasse unverändert.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) 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 Farbrunterscheidung (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.: Mottilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Kinder und Jugendliche

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7–14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, 6-minute-walk-distance): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS = least squares) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tada-

lafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (AEs, adverse events), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

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 und in einer oder mehr pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie 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 Heumann 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. Zwischen

20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wird bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

Population

Erektile Dysfunktion

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

Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine Bosentan Begleittherapie erhalten hatten, war nach einer 40 mg Dosis die durchschnittliche Tadalafil Exposition im Steady-State 26% höher im Vergleich zu der von gesunden Probanden. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der C_{max} im Vergleich mit gesunden Probanden beobachtet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Tadalafil Clearance aufweisen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von 10 mg Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter von 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Studienteilnehmern 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. Eine Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse 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.

Es liegen keine Daten zur einmal täglichen Einnahme von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Vor der Verordnung von Tadalafil zur täglichen Einnahme sollte deshalb vom verschreibenden Arzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird Tadalafil für diese Patienten nicht empfohlen.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19% niedriger, als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Bioverfügbarkeit erfordert keine Dosisanpassung.

Ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil Expositionen gesehen. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

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-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose (3 cps)
Mikrokristalline Cellulose (PH 102) und (PH101)
Sorbitanstearat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Opadry II 32K520007 gelb
bestehend aus:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (15 cps)
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O

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

Die Filmtabletten sind in klaren PVC/PE/PVdC Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: 2, 4, 8, 12, 14, 24, 28, 30, 48, 56, 60, 84, 90, 112 oder 120 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

2200182.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

26.02.2018

10. Stand der Information

07/2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt