

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil Accord 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE & QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose (als Monohydrat)

Jede Filmtablette enthält 91,572 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe kapselförmige Filmtablette, ungefähr 8,6 mm lang und 4,8 mm breit, bikonvex mit abgeschrägten Kanten, auf einer Seite geprägt mit "T 5", auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Damit Tadalafil bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion wirksam ist, ist sexuelle Stimulation erforderlich.

Zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen von benigner Prostatahyperplasie bei erwachsenen Männern.

Tadalafil Accord 5 mg ist nicht zur Anwendung bei Frauen angezeigt.

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 unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Bei Patienten bei denen Tadalafil 10 mg nicht die entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme muss mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 und 20 mg Filmtabletten sind vorgesehen zur Einnahme vor erwarteter sexueller Aktivität und werden nicht für tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum empfohlen.

Bei Patienten, die eine häufige Einnahme von Tadalafil Accord erwarten (z.B. mindestens zweimal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Einnahme von Tadalafil Filmtabletten in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

Für diese Patienten ist die empfohlene Dosierung 5 mg einmal täglich jeweils etwa zur gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf 2,5 mg täglich reduziert werden.

Die Angemessenheit der kontinuierlichen täglichen Anwendung muss in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Benigne Prostatahyperplasie bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis ist 5 mg, welche täglich etwa um dieselbe Uhrzeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird. Für erwachsene Männer, die sowohl wegen benigner Prostatahyperplasie als auch erektiler Dysfunktion behandelt werden, ist die empfohlene Dosis ebenfalls 5 mg, einzunehmen täglich um etwa dieselbe Uhrzeit. Patienten, die die Einnahme von 5 mg Tadalafil zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie nicht vertragen, müssen eine alternative Behandlungsmethode in Betracht ziehen, da die Wirksamkeit von Tadalafil 2,5 mg für die Behandlung von benigner Prostatahyperplasie nicht bewiesen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Männern nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis für die bedarfsweise Behandlung.

Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 oder 5 mg Tadalafil für die Behandlung sowohl von erektiler Dysfunktion als auch benigner Prostatahyperplasie wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung

Für die bedarfsweise Behandlung von erektiler Dysfunktion mit Tadalafil Accord ist die empfohlene Dosis von Tadalafil 10 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten vor erwarteter sexueller Aktivität. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Class C). Vor der Verordnung muss eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt stattfinden. Es gibt keine verfügbaren Daten über die Anwendung von Dosierungen höher als 10 mg von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil für die Behandlung von erektiler Dysfunktion und benigner Prostatahyperplasie wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb muss vor einer Verordnung eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vom behandelnden Arzt vorgenommen werden. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Männer mit Diabetes

Eine Dosisanpassung muss bei Patienten mit Diabetes nicht vorgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

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

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 zeigte sich, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Deshalb ist die Anwendung von Tadalafil Accord bei Patienten, die jegliche Form von organischen Nitraten einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Tadalafil Accord darf nicht bei Männern mit kardialen Erkrankungen - denen auch von sexueller Aktivität abgeraten wird - angewendet werden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko von sexueller Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden bei den klinischen Versuchen nicht miteinbezogen; die Einnahme von Tadalafil ist deshalb kontraindiziert:

- Patienten mit Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina oder Angina, die während sexueller Aktivität auftritt,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association in den vorangegangenen 6 Monaten,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate,

Tadalafil Accord ist kontraindiziert bei Patienten, die einen Verlust des Sehvermögens in einem Auge wegen nicht-arteriitischer anteriorer ischämischer -Optikusneuropathie (NAION) erlitten haben, gleich ob dies in Verbindung oder nicht mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5 Hemmers stattgefunden hat (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von PDE5 Inhibitoren - einschließlich Tadalafil - mit Guanylatcyclase Stimulatoren wie z.B. Riociguat, ist kontraindiziert, da es potentiell zur symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Tadalafil Accord

Eine Anamnese und körperliche Untersuchung muss stattfinden, um eine erektile Dysfunktion oder eine benigne Prostatahyperplasie zu diagnostizieren und potentielle zugrundeliegende Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn der Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen die Ärzte den kardiovaskulären Zustand ihrer Patienten erheben, da es ein gewisses Risiko für das Herz in Verbindung mit sexueller Aktivität gibt. Tadalafil hat gefäßerweiternde Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Abfällen im Blutdruck führen (siehe Abschnitt 5.1) und als solche den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn einer Behandlung mit Tadalafil einer benignen Prostatahyperplasie müssen Patienten untersucht werden, um die Präsenz von Karzinoma der Prostata auszuschließen und um die Herz-Kreislauf Zustände vorsichtig zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Bewertung einer erektilen Dysfunktion muss eine Bestimmung von potentiellen zugrundeliegenden Ursachen und die Identifizierung einer geeigneten Behandlung nach erfolgter medizinischer Bewertung umfassen. Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil bei Patienten wirksam ist, die sich Operationen im Beckenbereich oder einer radikalen, nicht-nervschonenden Prostatektomie unterzogen haben.

Herz-Kreislauf

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabiler Angina Pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken, Brustschmerz, Herzrasen und Tachykardie wurden spontan nach Markteinführung und/oder in klinischen Versuchen berichtet. Die meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, hatten bereits existierende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Es ist jedoch nicht möglich genau festzustellen, ob diese Ereignisse direkt auf diese Risikofaktoren, auf Tadalafil, auf sexuelle Aktivität oder eine Kombination derer oder anderer Faktoren zurückzuführen sind.

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil zu einer Senkung des Blutdrucks führen. Wenn eine tägliche Behandlung mit Tadalafil begonnen wird, müssen geeignete klinische Überlegungen für eine mögliche Dosiseinstellung der antihypertensiven Therapie angestellt werden.

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

Visus

Visuelle Defekte und Fälle von NAION wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5 Inhibitoren berichtet. Auswertungen von Beobachtungsdaten deuten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion nach Exposition gegenüber Tadalafil oder anderen PDE5-Inhibitoren ein erhöhtes NAION-Risiko besteht. Da dies für alle Patienten relevant sein könnte, die in Kontakt mit Tadalafil kommen, sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie, im Falle von plötzlichen Sehstörungen, die Einnahme von Tadalafil Accord stoppen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Vermindertes Hörvermögen oder plötzlicher Hörverlust

Es wurden Fälle von plötzlichem Hörverlust nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Obgleich in manchen Fällen auch andere Risikofaktoren vorlagen (z. B. Alter, Diabetes, Hypertonie und Hörverlust in der Vorgeschichte) sind die Patienten anzuweisen, im Falle einer plötzlichen Hörminderung oder eines plötzlichen Hörverlusts Tadalafil abzusetzen und unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Aufgrund erhöhter Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und in Ermangelung einer Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird eine tägliche Einnahme von Tadalafil Accord bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es gibt eine begrenzte Anzahl an klinischen Daten über die Unbedenklichkeit einer Einzeldosisgabe von Tadalafil bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Class C). Die einmal tägliche Anwendung wurde in Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht evaluiert. Vor einer Verordnung von Tadalafil Accord muss eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Patienten, die Erektionen erleben, die 4 Stunden oder länger anhalten, müssen angewiesen werden, sofort medizinische Hilfe aufzusuchen. Falls Priapismus nicht sofort behandelt wird kann es zu Gewebeschäden am Penis und zu dauerhaftem Potenzverlust kommen.

Tadalafil Accord darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z.B. Angulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie Krankheit) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie z.B. Sichelzellenanämie, multiple Myeloma oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4 Induktoren oder Inhibitoren

Abschnitt Vorsicht muss walten, wenn Tadalafil Accord an Patienten verschrieben wird, die potente CYP3A4 Inhibitoren verwenden (Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Erythromycin), da eine erhöhte Tadalafil Exposition (AUC) beobachtet wurde, wenn diese Arzneimittel kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tadalafil Accord und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

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

Lactose

Tadalafil Accord enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp Laktase Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil - wie unten beschrieben - durchgeführt. Bezüglich solcher Interaktionsstudien, bei denen nur die 10 mg Tadalafil Dosierungen verwendet wurde, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosierungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren

Tadalafil wird grundsätzlich durch CYP3A4 metabolisiert. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die Freisetzung(AUC)- von Tadalafil (10 mg) um das Zweifache und C_{max} um 15% relativ zu AUC und C_{max} Werten allein für Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die Freisetzung (AUC) von -Tadalafil (20 mg) um das Vierfache und C_{max} um 22%. Ritonavir, ein Proteasehemmer (200 mg zweimal täglich), der ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist, erhöhte die Freisetzung (AUC) von Tadalafil (20 mg) um das Zweifache und keiner Änderung bei C_{max} . Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhten die Einzeldosis-Freisetzung (AUC) von Tadalafil (20 mg) um 32% und senkten C_{max} um 30%. Obwohl spezifische Wechselwirkungen nicht untersucht wurden dürfen andere Protease Inhibitoren wie z.B. Saquinavir und andere CYP3A4-Inhibitoren wie -z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft nur mit Vorsicht zeitgleich eingenommen werden, da man von ihnen erwartet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Tadalafil erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Folglich kann sich das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen siehe Abschnitt 4.8.

Transportmoleküle

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

Cytochrom P450 Induktoren

Ein CYP3A4 Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88% relativ zu den AUC Werten allein für Tadalafil (10 mg). Von dieser reduzierten Freisetzung kann man erwarten, dass sie die Effizienz von Tadalafil senkt; das Ausmaß der gesenkten Effizienz ist nicht bekannt. Andere Induktoren von CYP3A4 wie z.B. Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern die Plasmakonzentrationen von Tadalafil ebenfalls.

Wirkung von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien zeigte sich, dass Tadalafil (5 mg, 10 mg und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Gabe von Tadalafil Accord an Patienten, die irgendeine Form von organischem Nitrat verwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Basierend auf den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden tägliche Dosierungen von Tadalafil 20 mg 7 Tage lang sowie 0,4 mg sublinguales Nitroglycerin zu verschiedenen Zeiten 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, muss daher bei einem Patienten, der Tadalafil Accord (2,5 mg – 20 mg) erhält, mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil Accord-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen wird. Unter solchen Umständen dürfen Nitrate nur unter strenger medizinischer Beobachtung mit geeigneter hämodynamischer Überwachung verabreicht werden.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker).

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 mg bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg täglich bzw. 20 mg als eine Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alphablockers auf signifikante Weise. Diese Wirkung dauert mindestens 12 Stunden und kann Symptome auslösen, einschließlich Synkope. Deshalb wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In Wechselwirkungsstudien, die in begrenzter Form an einer Anzahl von gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, wurden diese Effekte mit Alfuzosin oder Tamsulosin nicht gemeldet. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn Tadalafil bei Patienten eingesetzt wird, die mit einem Alphablocker behandelt werden, sowie insbesondere bei älteren Patienten. Behandlungen müssen mit einer minimalen Dosierung begonnen und im Verlauf entsprechend korrigiert werden.

In klinisch pharmakologischen Studien wurde das Potential von Tadalafil, die blutdrucksenkende Wirkung von antihypertensiven Arzneimitteln zu verstärken, untersucht. Hauptgruppen von hypertensiven Arzneimitteln wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) - Hemmern (Enalapril), Beta-adrenergische Rezeptorblocker (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazid) und Angiotensin II Rezeptorblocker (verschiedene Typen und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calciumkanal-Blocker, Betablocker und/oder Alphablocker). Tadalafil (10 mg mit Ausnahme von Studien mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Amlodipin, bei denen eine 20 mg Dosierung gegeben wurde) hatte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit irgendeiner dieser anderen Gruppen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Probanden, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruckveränderungen in Zusammenhang mit der Blutdruckeinstellung zu stehen. Diesbezüglich war die Senkung bei Probanden mit gut eingestelltem Blutdruck minimal und der ähnlich, die bei gesunden Probanden zu beobachten war. Bei Probanden, deren Blutdruck schlecht eingestellt war, war die Senkung größer, obwohl diese Blutdrucksenkung bei den meisten Probanden nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die begleitend antihypertensive Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Senkung des Blutdrucks bewirken, was im Allgemeinen (mit der Ausnahme des Alphablockers Doxazosin, siehe oben) vernachlässigbar und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keinen Unterschied der Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnehmen. Patienten müssen jedoch entsprechende ärztliche Hinweise erhalten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5 Hemmer mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat die hypotensiven Effekte von PDE5 Hemmern verstärkt. Es gab keinen Beweis für einen positiven klinischen Effekt der Kombination in der untersuchten Bevölkerungsgruppe. Begleitende Anwendung von Riociguat mit PDE5 Hemmern - einschließlich Tadalafil - ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5-Alpha Reduktase Inhibitoren

In einem klinischen Versuch, der die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg mit der Einnahme eines Placebos mit Finasterid 5 mg zur Linderung von BPH Symptomen verglich, wurden keine Nebenwirkungen identifiziert. Da jedoch keine formelle Arzneimittelinteraktionsstudie, die die Effekte von Tadalafil und 5-Alpha Reduktase Inhibitoren (5-ARIs) bewertet, durchgeführt wurde, muss man vorsichtig sein, wenn Tadalafil mit 5-ARIs kombiniert wird.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)

Als Tadalafil 10 mg mit Theophyllin (einem nicht-selektiven Phosphodiesterase Inhibitor) in einer klinisch pharmakologischen Studie verabreicht wurde, gab es keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Der einzige pharmakodynamische Effekt war ein geringfügiger (3.5 bpm) Anstieg der Herzfrequenz. Obgleich dieser Effekt vernachlässigbar ist und in dieser Studie klinisch nicht relevant war, muss er bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Ethinylestradiol und Terbutalin

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

Alkohol

Alkoholkonzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration von 0,08 ‰) wurden durch die gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Zusätzlich wurden keine Änderungen an Tadalafil Konzentrationen 3 Stunden nach gleichzeitiger -Einnahme mit Alkohol festgestellt. Alkohol wurde auf eine Weise verabreicht, die die Rate der Alkoholabsorption maximieren sollte (über Nacht, schnell, ohne Nahrungsaufnahme bis 2 Stunden nach Alkoholgabe).

Tadalafil (20 mg) verstärkte den vom Alkohol verursachten mittleren Abfall des Blutdrucks nicht (0,7 g/kg oder ungefähr 180 ml ml 40%iger Alkohol (Wodka) bei einem 80 kg schweren Mann), aber bei einigen Testpersonen wurde posturales Schwindelgefühl und orthostatische Hypotension beobachtet. Als Tadalafil mit geringeren Mengen an Alkohol (0,6 g/kg) verabreicht wurde, wurde keine Hypotonie beobachtet und das Schwindelgefühl kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Konsum von Alkohol. Der Effekt von Alkohol auf kognitive Funktionen wurde von Tadalafil (10 mg) nicht verstärkt.

Cytochrom P450 metabolisierte Arzneimittel

Es steht nicht zu erwarten, dass Tadalafil klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance von Arzneimitteln, die durch CYP450 Isoformen metabolisiert wurden, verursacht. 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 keinen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder -R-Warfarin- (CYP2C9 Substrat), noch auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure

Tadalafil (10 mg oder 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure hervorgerufene längere Blutungszeit.

Antidiabetika

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tadalafil Accord 5 mg ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten über die Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien indizieren keine direkten oder indirekten Effekte bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als eine Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Einnahme von Tadalafil Accord während einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Erhältliche pharmadynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben Exkretion von Tadalafil in Milch ergeben. Ein Risiko für ein stillendes Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Stillzeit darf Tadalafil Accord nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die auf Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Zwei darauf aufbauende klinische Studien zeigten, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl eine Senkung der Spermienkonzentration bei manchen Männern beobachtet worden ist (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

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

Tadalafil hat vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obgleich Schwindel in klinischen Studien ähnlich häufig von Probanden unter Tadalafil und unter Placebo berichtet wurde, sollten sich Patienten bewusst sein, wie sie auf Tadalafil Accord reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil für die Behandlung von erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie einnahmen, sind Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit erhöhter Dosierung von Tadalafil ansteigen. Die Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Der Großteil der berichteten Kopfschmerzen bei der täglichen Einnahme von Tadalafil trat meist innerhalb der ersten 10 bis 30 Tage nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführte Tabelle listet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und Placebo-kontrollierten klinischen Studien auf, (durchgeführt an 8022 Patienten mit Tadalafil und 4422 Patienten mit Placebo) zur täglichen oder bedarfsweisen Behandlung von erektiler Dysfunktion sowie der täglichen Behandlung benigner Prostatahyperplasie.

Häufigkeitsangaben nach Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
		Überempfindlichkeitsreaktionen	Angioödem ²
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
	Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall ¹ (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken ¹ , Migräne ² , Krampfanfälle ² , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
<i>Augenerkrankungen</i>			
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötungen, nicht-

Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
		beschrieben als Augenschmerzen	arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ² , Augenvenenverschluss ²
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			
		Tinnitus	Plötzlicher Hörverlust
<i>Herzerkrankungen¹</i>			
		Tachykardie, Herzklopfen	Herzinfarkt, instabile Angina pectoris ² , ventrikuläre Arrhythmie ²
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
	Hautrötung	Hypotonie ³ , Hypertonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
	Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
	Dyspepsie,	Abdominalschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			
		Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom ² , exfoliative Dermatitis ² , Hyperhydrosis (Schwitzen)
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</i>			
	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>			
		Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			
		Dauererektionen	Priapismus, Penisbluten, Hämatospermie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
		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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden.

³ Wurde vor allem berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits Antihypertensiva einnahmen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Im Vergleich zum Placebo wurde bei Patienten, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurden, eine etwas höhere Inzidenz von EKG Abnormalitäten, insbesondere Sinusbradykardie, berichtet. Die meisten dieser EKG Anomalien standen nicht im Zusammenhang mit Nebenwirkungen.

Andere besondere Patientengruppen

Daten von Patienten über 65 Jahren, die Tadalafil in klinischen Versuchen entweder für die Behandlung von erektiler Dysfunktion oder die Behandlung von benigner Prostatahyperplasie erhalten, 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 Versuchen mit Tadalafil 5 mg zur einmal täglichen Einnahme zur Behandlung von benigner Prostatahyperplasie wurden Schwindelgefühl und Durchfall öfter in Patienten über 75 Jahre berichtet.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 500 mg verabreicht, Patienten Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich. Die Nebenwirkungen ähnelten denen, die bei niedrigeren Dosen beobachtet wurden.

In Fällen von Überdosierung müssen je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen getroffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung erektiler Dysfunktion, ATC Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Inhibitor der zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ5 (PDE5).

Wenn sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid veranlasst, produziert Tadalafil durch PDE5-Hemmung erhöhte Spiegel von cGMP im Schwellkörper. Dies resultiert in Entspannung der glatten Muskeln und Einfließen von Blut in das Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil hat keinen Effekt bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion falls keine sexuelle Stimulation stattfindet.

Der Effekt der PDE5-Hemmung auf die cGMP Konzentration im Schwellkörper wird ebenfalls im glatten Muskel der Prostata, der Blase und deren Gefäßversorgung beobachtet. Die resultierende Gefäßerweiterung erhöht die Durchblutung, was der Wirkmechanismus zur Reduzierung der Symptome der benignen Prostatahyperplasie zu sein scheint. Diese vaskulären Effekte werden vermutlich durch Hemmung der Aktivität blasenafferenter Nerven und durch die Entkrampfung der glatten Muskeln in der Prostata und Blase ergänzt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das im glatten Muskel des Schwellkörpers gefunden wird, sowie in vaskulären und viszeralen glatten Muskeln, Skelettmuskeln, Blutplättchen, Nieren, Lunge und dem Kleinhirn. Die Wirkung von Tadalafil ist stärker auf PDE5 als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt > 10000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4 - Enzyme, die im Herz, Hirn, Blutgefäßen, Leber und anderen Organen gefunden werden. Tadalafil wirkt > 10000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und Blutgefäßen gefunden wird.

Diese höhere Selektivität für PDE5 im Vergleich zu PDE3 ist wichtig, da PDE3 ein an der Kontraktionsfähigkeit des Herzens beteiligtes Enzym ist. Zusätzlich wirkt Tadalafil ungefähr 700-fach stärker auf PDE5 als auf PDE6, ein Enzym, das in der Netzhaut gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls > 10000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tadalafil, das gesunden Testpersonen verabreicht wurde, verursachte keine signifikanten Veränderungen verglichen zum Placebo bei systolischem und diastolischem Blutdruck im Liegen (mittlere maximale Abnahme von 1,6 bzw. 0,8 mmHg), bei systolischem und diastolischem Blutdruck im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mmHg) sowie keine signifikante Änderung der Herzfrequenz.

In einer Studie zur Beurteilung der Auswirkungen von Tadalafil auf das Sehvermögen wurde keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau/grün) unter Verwendung des Farnsworth-Munsell 100-hue Tests entdeckt. Dieses Ergebnis ist konsistent mit der niedrigen Affinität von Tadalafil zu PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Meldungen über Änderungen der Farbwahrnehmung selten (< 0,1 %).

Es wurden 3 Studien bei Männern durchgeführt, um die potentiellen Effekte auf die Spermatogenese von Tadalafil 10 mg (eine 6 -Monatsstudie) und 20 mg (eine 6 -Monats- und eine 9 -Monatsstudie) bei täglicher Einnahme beurteilen zu können. In zwei dieser Studien wurden Verminderungen in der Spermienzahl und -konzentration bezogen auf die Tadalafil Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich klinisch nicht relevant sind. Diese Effekte waren nicht mit Änderungen von anderen Parametern wie z.B. Motilität, Morphologie und FSH verbunden.

Erektile Dysfunktion

Um die Wirkungsdauer bei bedarfsweiser Gabe von Tadalafil zu bestimmen, wurden drei klinische Studien an 1054 Patienten im häuslichen Umfeld durchgeführt. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion und der Fähigkeit, bis zu 36 Stunden nach der Einnahme erfolgreich Geschlechtsverkehr zu haben, sowie die Fähigkeit der Patienten, Erektionen für erfolgreichen Geschlechtsverkehr zu bekommen und aufrecht zu erhalten und zwar verglichen mit dem Placebo bereits 16 Minuten nach der Einnahme.

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien mit 3250 Patienten und Dosierungen von 2 bis 100 mg untersucht, bei Patienten mit erektiler Dysfunktion von verschiedenen Schweregraden (leicht, mäßig, schwer) und unterschiedlicher Ätiologie, Alter (Bereich von 21 bis 86 Jahre) und Ethnie. Die meisten Patienten meldeten erektile Dysfunktion, die wenigstens seit einem Jahr bestand. In den primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtbevölkerung berichteten 81 % der Patienten, dass Tadalafil deren Erektionen verbesserte im Vergleich zu 35 % mit Placebo. Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Schweregrade berichteten ebenfalls von verbesserten Erektionen während sie Tadalafil einnahmen (86 %, 83 % und 72 % für leicht, mäßig und schwer im Vergleich zu 45 %, 42 % und 19 % mit Placebo). In den primären Wirksamkeitsstudien waren 75 % der Versuche von Geschlechtsverkehr bei mit Tadalafil behandelten Patienten erfolgreich verglichen zu 32 % mit Placebo.

In einer 12 Wochen dauernden Studie mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion nach Rückenmarksverletzungen verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion, was zu einem Mittelwert von 48 % erfolgreichen Versuchen pro Testperson bei Patienten führte, die mit Tadalafil 10 mg und 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) behandelt wurden verglichen mit 17 % mit Placebo.

Für die Bewertung der einmal täglichen Einnahme von Tadalafil bei Dosierungen von 2,5, 5 und 10 mg wurden anfangs 3 klinische Studien mit 853 Patienten verschiedener Altersgruppen (Bereich 21 -bis 82 Jahre) und Ethnien durchgeführt, die erektile Dysfunktion von verschiedenen Schweregraden (leicht, mäßig, schwer) und unterschiedlicher Ätiologie aufzeigten. In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtbevölkerung war die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr 57 und 67 % für Tadalafil 5 mg und 50 % bei Tadalafil 2,5 mg, verglichen mit 31 und 37 % mit Placebo. In der Studie an Patienten mit erektiler Dysfunktion aufgrund von Diabetes war der Mittelwert pro Testperson von erfolgreichen Versuchen 41 und 46 % mit Tadalafil (5 mg) und (2,5 mg) verglichen mit 28 % mit Placebo. Die meisten Patienten in diesen 3 Studien hatten auf vorhergehende bedarfsweise Behandlungen mit PDE5-Hemmern angesprochen. In einer nachfolgenden Studie wurden 217 Patienten, die nicht auf PDE5-Hemmer angesprochen hatten, auf Tadalafil (5 mg) einmal täglich gegenüber Placebo randomisiert. Der Mittelwert pro Person von erfolgreichen Geschlechtsverkehrsversuchen war 68 % für Tadalafil-Patienten verglichen mit 52 % für Patienten mit Placebo.

Benigne Prostatahyperplasie

Tadalafil wurde in 4 klinischen Studien in einer Länge von 12 Wochen mit 1500 Patienten mit Anzeichen und Symptomen von benigner Prostatahyperplasie untersucht. In den 4 Studien war die Verbesserung des Gesamtwertes des International Prostate Symptom Score (IPSS) mit Tadalafil (5 mg) -4.8, -5.6, -6.1 und -6.3 verglichen mit Placebo -2.2, -3.6, -3.8 und -4.2. Die Verbesserung des Gesamtwertes des International Prostate Symptom Score war bereits nach einer Woche erkennbar. In einer dieser Studien, bei der auch aktiv mit Tamsulosin 0,4 mg verglichen wurde, war die Verbesserung im Gesamtwert des International Prostate Symptom Score mit Tadalafil (5 mg), Tamsulosin und Placebo -6.3, -5.7 und -4.2.

Eine dieser Studien beurteilte die Verbesserung bei erektiler Dysfunktion und Symptomen von benigner Prostatahyperplasie bei Patienten mit beiden Krankheitsbildern. Die Verbesserung der erektilen Funktion gemäß des internationalen Index für erektile Funktion und des Gesamtwertes des International Prostate Symptom Score in dieser Studie waren 6.5 und -6.1 mit Tadalafil (5 mg) verglichen mit 1.8 und -3.8 mit Placebo. Der Mittelwert pro Person von erfolgreichen Geschlechtsverkehrsversuchen war 71,9 % mit Tadalafil (5 mg) verglichen mit 48,3 % mit Placebo.

Die Aufrechterhaltung des Effekts wurde in einer Open-label Erweiterung zu einer der Studien beurteilt, die zeigte, dass die Verbesserung im Gesamtwert des International Prostate Symptom Score, die nach 12 Wochen beobachtet worden war, bis zu einem Jahr unter Behandlung mit Tadalafil (5 mg) bestehen blieb.

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 Tadalafil 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 die Freistellung von der Verpflichtung gewährt, die Ergebnisse von Studien in allen pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion einzureichen. Siehe Abschnitt 4.2 für Information über 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 nach einer durchschnittlichen Zeit von 2 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Verabreichung wurde nicht bestimmt.

Resorptionsrate und -ausmaß von Tadalafil werden nicht durch Nahrungsmittel beeinflusst, weshalb Tadalafil Accord unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Die Zeit der Einnahme (morgens oder abends bei einmaliger Einnahme von 10 mg) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen in Bezug auf Resorptionsrate oder -ausmaß.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei ungefähr 63 Litern, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen findet eine 94 %ige Plasmaproteinbindung von Tadalafil statt. Die Proteinbindung wird von einer gestörten Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Im Samen einer gesunden Testperson fanden sich weniger als 0,0005% der eingenommenen Dosis.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieses Stoffwechselprodukt ist mindestens 13000-fach weniger wirksam auf PDE5 als Tadalafil. Es steht demzufolge nicht zu erwarten, dass der Metabolit in den beobachteten Konzentrationen klinisch wirksam ist.

Elimination

Die mittlere Clearance nach oraler Gabe von Tadalafil ist 2,5 L/Std. und die mittlere Halbwertszeit beträgt 17,5 Stunden bei gesunden Probanden. Tadalafil wird hauptsächlich als inaktives Stoffwechselprodukt ausgeschieden, hauptsächlich im Kot (ungefähr 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Anteil im Urin (ungefähr 36 % der Dosierung).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil bei gesunden Probanden ist mit Bezug auf Zeit und Dosierung linear. Über einen Dosisbereich von 2,5 mg bis 20 mg erhöht sich die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis. Steady-state Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Pharmakokinetische Eigenschaften, die bei einer Patientenpopulation mit erektiler Dysfunktion ermittelt wurden, sind ähnlich den pharmakokinetischen Eigenschaften in Testpersonen ohne erektile Dysfunktion.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Gesunde ältere Männer (65 Jahre und älter) hatten eine niedrigere orale Clearance von Tadalafil, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) verglichen mit gesunden Testpersonen im Alter von 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Alterseffekt ist klinisch nicht signifikant und erfordert somit keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien mit Gabe von Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg), war die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil bei Probanden mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei Probanden mit Nierenerkrankung im Endstadium mit Dialyse ungefähr verdoppelt. Bei Hämodialyse-Patienten war C_{\max} 41 % höher als bei gesunden Probanden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörungen

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil bei Probanden mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) ist vergleichbar mit der bei gesunden Probanden, wenn eine Dosis von 10 mg verabreicht wird. Es gibt begrenzte klinische Daten über die Sicherheit von Tadalafil in Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). 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-Abwägung erfolgen.

Diabetiker

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil nach Gabe einer 10 mg Dosis war bei Patienten mit Diabetes ungefähr 19 % niedriger als bei gesunden Probanden. Eine Dosisanpassung ist bei diesem Unterschied in der Bioverfügbarkeit nicht notwendig.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Toxizität bei der Reproduktion.

Es gab keinen Hinweis auf Teratogenizität, Embryotoxizität oder Fötotoxizität bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg Tadalafil am Tag erhielten. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg pro Tag. Bei trächtigen Ratten lag die AUC für den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis ungefähr 18 mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt. Bei Hunden, die Tadalafil täglich über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten in Dosierungen von 25 mg/kg/Tag verabreicht bekamen (was zu einer mindestens 3-fach höheren Freisetzung [Bereich 3.7-18.6] als beim Menschen nach Gabe einer Einzeldosis von 20 mg führte) bekommen hatten, kam es zu einer Rückbildung des Epithels des Samenkanals, was wiederum zu einer Senkung 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
Zellulose, mikrokristallin
Sorbitanstearat
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Lactose Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triazetin
Talk
Eisenoxid gelb (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

Die Filmtabletten werden in PVC/PE/PVdC klaren Aluminium-Blistern verpackt.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 84 oder 90 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137303

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.11.2016
Datum der Zulassungserneuerung: 08.04.2021

10. STAND DER INFORMATION

11/2021
REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.