

## **ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tadalafil Accord 20 mg Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE & QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose (als Monohydrat)

Jede 20 mg 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 von erektiler Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

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

Angezeigt zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1) bei der Behandlung von pulmonalarterieller Hypertonie (PAH), Funktionsklassen II und III der WHO.

Bei idiopathischer PAH (IPAH) sowie PAH aufgrund einer Kollagenose wurde die Wirksamkeit nachgewiesen.

#### **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 bestimmt 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.

#### *Pulmonal-arterielle Hypertonie*

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

*Erwachsene* Die empfohlene Dosis ist 40 mg (2 x 20 mg), einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Männern nicht erforderlich.

##### *Nierenfunktionsstörung*

##### *Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion:*

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

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die tägliche Gabe von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

##### *Pulmonal-arterielle Hypertonie:*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich empfohlen. Basierend auf der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 40 mg täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Verabreichung von Tadalafil nicht empfohlen (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

##### *Leberfunktionsstörung*

##### *Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion:*

von Empfohlene Dosis von Tadalafil 10 mg, einzunehmen unabhängig von den Mahlzeiten, vor erwarteter sexueller Aktivität. Es existieren begrenzt klinische Daten über die Sicherheit 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 erektiler Dysfunktion wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, weshalb vor der Verordnung eine sorgfältige

individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durch den verschreibenden Arzt zu erfolgen ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### *Pulmonal-arterielle Hypertonie:*

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh Klassen A und B) nach Einzeldosen von 10 mg kann eine Anfangsdosis von 20 mg täglich gegebenenfalls in Betracht gezogen werden.

Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen.

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) waren in die Studien nicht einbezogen, daher wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### *Männer mit Diabetes*

*Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion:* 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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tadalafil wurde bei Kindern und Jugendlichen noch nicht untersucht. Die zurzeit verfügbaren Daten sind 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 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 Einnahme 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-Erkrankungen 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 bei der Anwendung**

##### Vor der Behandlung mit Tadalafil Accord

Eine Anamnese und körperliche Untersuchung muss stattfinden, um eine erektile Dysfunktion 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).

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- Erkrankungen

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabiler Angina Pectoris, ventrikulärer 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.

Die folgenden Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen waren in die klinischen Studien zu PAH nicht mit einbezogen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Erkrankungen der Aorten- und Mitralklappen
- Patienten mit restriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohenden Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Da es zur Sicherheit von Tadalafil für diese Patienten keine klinischen Daten gibt, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler venookklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Da es keine klinischen Daten über die Verabreichung von Tadalafil bei Patienten mit venookklusiver Erkrankung gibt, wird für diese Patienten die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. Sollten während der Behandlung von Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems auftreten, muss die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht gezogen werden.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, was zu einem vorübergehenden Abfall des Blutdrucks führen kann. Ärzte müssen daher genau prüfen, ob sich solche gefäßerweiternden Effekte auf Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie z.B. schwerer linksventrikulärer Auswurfbehinderung, Dehydration, autonomer Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie nachteilig auswirken könnten.

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub> 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.

#### Sehvermögen

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR) und Fälle von NAION wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5 Inhibitoren berichtet. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdatendarauf 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 einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfelds Tadalafil Accord absetzen 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). Falls Tadalafil Accord verschrieben wird, 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 Inhibitoren

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 bei 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.

#### Prostacyclin und seine Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tadalafil co-verabreicht mit Prostacyclin oder seinen Analoga wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Deshalb muss im Fall der Kombinationsgabe Vorsicht walten.

#### Bosentan

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits mit Bosentan therapiert wurden, konnte nicht abschließend bewiesen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

#### Lactose

Tadalafil Accord enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase Mangel oder Glukose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **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 wurden, 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.

#### *P-glycoprotein 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, 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.

#### *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 (40 mg einmal pro Tag) die systemische Exposition um 42% und  $C_{max}$  um 27 % nach gleichzeitiger Mehrfachgabe. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits mit Bosentan therapiert wurden, konnte nicht abschließend bewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und  $C_{max}$ ) von Bosentan oder seiner Metabolite nicht.

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

### 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. Deshalb 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, müssen 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 Wechselwirkungstudien, 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 antihypertensiven Arzneimitteln wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blocker (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 den 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 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 doch bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

#### *Orale Kontrazeptiva*

Im Steady-state erhöhte Tadalafil (40 mg einmal pro Tag) die Ethinylestradiol Freisetzung (AUC) um 26 % und  $C_{max}$  um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo

eingegenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt von Tadalafil auf Levonorgestrel, was vermuten lässt, dass der Effekt auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil entsteht. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

#### *Terbutalin*

Eine ähnliche Erhöhung von AUC und  $C_{\max}$  wie bei Ethinylestradiol kann bei der oralen Verabreichung von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt

#### *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 (0,7g/kg oder ungefähr 180 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**

### 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 mit Tadalafil und unter Placebo berichtet wurde, müssen sich Patienten bewusst sein, wie sie auf Tadalafil Accord 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 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  $< 1/1,000$ ) sehr selten ( $< 1/10,000$ ) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

| Sehr häufig<br>)                      | Häufig        | Gelegentlich                   | Selten                                                                               | Nicht bekannt |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>  |               |                                |                                                                                      |               |
|                                       |               | Überempfindlichkeitsreaktionen | Angioödem <sup>2</sup>                                                               |               |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> |               |                                |                                                                                      |               |
|                                       | Kopfschmerzen | Schwindel                      | Schlaganfall <sup>1</sup><br>(einschließlich hämorrhagische Ereignisse),<br>Synkope, |               |

| Sehr häufig<br>)                                                  | Häufig                                                                   | Gelegentlich                                                                | Selten                                                                                                                                                                                                                | Nicht bekannt                         |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                   |                                                                          |                                                                             | vorübergehende<br>ischämische<br>Attacken <sup>1</sup> ,<br>Migräne <sup>2</sup> ,<br>Krampfanfälle,<br>vorübergehende<br>Amnesie<br>(Gedächtnisstörung)                                                              |                                       |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                          |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   |                                                                          | Verschwommenes<br>Sehen, Empfindungen<br>beschrieben als<br>Augenschmerzen  | Gesichtsfeldausfall<br>, Schwellung der<br>Augenlider,<br>Bindehautrötungen<br>, nicht-arteriitische<br>anteriore<br>ischämische<br>Optikusneuropathie<br>(NAION) <sup>2</sup> ,<br>Augenvenenverschluss <sup>2</sup> | Zentrale seröse<br>Chorioretinopathie |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   |                                                                          | Tinnitus                                                                    | Plötzlicher<br>Hörverlust                                                                                                                                                                                             |                                       |
| <i>Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>                               |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   |                                                                          | Tachykardie,<br>Herzklopfen                                                 | Herzinfarkt,<br>instabile Angina<br>pectoris <sup>2</sup> ,<br>ventrikuläre<br>Arrhythmie <sup>2</sup>                                                                                                                |                                       |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                                          |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   | Hautrötung                                                               | Hypotonie <sup>3</sup> , Hypertonie                                         |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   | Verstopfte Nase                                                          | Atemnot, Epistaxis<br>(Nasenbluten)                                         |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                    |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   | Dyspepsie,                                                               | Abdominalschmerzen,<br>Erbrechen, Übelkeit,<br>gastroösophagealer<br>Reflux |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>             |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   |                                                                          | Hautausschlag                                                               | Urtikaria, Stevens-<br>Johnson Syndrom <sup>2</sup> ,<br>exfoliative<br>Dermatitis <sup>2</sup> ,<br>Hyperhydrosis<br>(Schwitzen)                                                                                     |                                       |
| <i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</i>             |                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |
|                                                                   | Rückenschmerzen,<br>Muskelschmerzen,<br>Schmerzen in den<br>Extremitäten |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |                                       |

| Sehr häufig<br>)                                                    | Häufig | Gelegentlich                                              | Selten                                                               | Nicht bekannt |
|---------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------|
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                         |        |                                                           |                                                                      |               |
|                                                                     |        | Hämaturie                                                 |                                                                      |               |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        |        |                                                           |                                                                      |               |
|                                                                     |        | Dauererektionen                                           | Priapismus,<br>Penisbluten,<br>Hämatospermie                         |               |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |        |                                                           |                                                                      |               |
|                                                                     |        | Brustschmerz <sup>1</sup> , periphere<br>Ödeme, Müdigkeit | Gesichtsödem <sup>2</sup> ,<br>plötzlicher<br>Herztod <sup>1,2</sup> |               |

<sup>1</sup> Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>2</sup> Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in Placebo-kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden.

<sup>3</sup> 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.

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Tadalafil bei pulmonalerterieller Hypertonie.**

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, von denen  $\geq 10\%$  der Patienten bei der Behandlung mit Tadalafil 40 mg betroffen waren, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Myalgie, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die Nebenwirkungen, die berichtet wurden, waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten ab dem Alter von 75 Jahren existieren begrenzt Daten zu Nebenwirkungen.

In der Placebo-kontrollierten Pilotstudie von Tadalafil für die Behandlung von PAH wurde eine Gesamtzahl von 323 Patienten mit Tadalafil behandelt mit Dosierungen von 2,5 mg bis 40 mg einmal täglich; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Insgesamt war die Häufigkeit von Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). 357 Patienten, die die Pilotstudie abgeschlossen hatten, traten im Anschluss in eine fortlaufende Langzeitstudie ein. Es wurden Tagesdosen von 20 und 40 mg untersucht.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle führt die Nebenwirkungen auf, die während der Placebo-kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit PAH bei Behandlung mit Tadalafil beobachtet wurden. Ebenfalls in der Tabelle aufgeführt sind einige Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung von Tadalafil bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern beobachtet wurden. Diesen Nebenwirkungen wurde entweder die Häufigkeit "Nicht bekannt" zugeordnet, da die Häufigkeit des Auftretens bei Patienten mit PAH anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann, oder die Häufigkeit wurde anhand der klinischen Daten aus der Placebo-kontrollierten Pilotstudie mit Tadalafil bestimmt.

Schätzung der Häufigkeit: 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  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

| <b>Sehr häufig</b><br>( $\geq 1/10$ )                             | <b>Häufig</b><br>( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ) | <b>Gelegentlich</b><br>( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )           | <b>Selten</b><br>( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ ) | <b>Nicht bekannt<sup>1</sup></b>                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                              |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
|                                                                   | Überempfindlichkeitsreaktion <sup>5</sup>      |                                                                   |                                                      | Angioödem                                                                                                              |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
| Kopfschmerzen <sup>6</sup>                                        | Synkope, Migräne <sup>5</sup>                  | Krampfanfälle <sup>5</sup> , vorübergehende Amnesie <sup>5</sup>  |                                                      | Schlaganfall <sup>2</sup> (einschließlich hämorrhagischer Ereignisse)                                                  |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                          |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
|                                                                   | Verschwommenes Sehen                           |                                                                   |                                                      | Nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Retinale vaskuläre Okklusion, Gesichtsfelddefekt |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
|                                                                   |                                                | Tinnitus                                                          |                                                      | Plötzlicher Hörverlust                                                                                                 |
| <i>Herzerkrankungen</i>                                           |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
|                                                                   | Palpitationen <sup>2, 5</sup>                  | Plötzlicher Herztod <sup>2, 5</sup> , Tachykardie <sup>2, 5</sup> |                                                      | Instabile Angina pectoris, Ventrikuläre Arrhythmie, Myokardinfarkt <sup>2</sup>                                        |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                                          |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
| Hautrötungen                                                      | Hypotonie                                      | Hypertonie                                                        |                                                      |                                                                                                                        |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |                                                |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |
| Nasopharyngitis (einschließlich nasale Kongestion, Sinus          | Epistaxis                                      |                                                                   |                                                      |                                                                                                                        |

|                                                                                                                 |                                            |                                                                     |  |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------|
| kongestion und Rhinitis)                                                                                        |                                            |                                                                     |  |                                                   |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                                                                  |                                            |                                                                     |  |                                                   |
| Übelkeit<br>Dyspepsie<br>(einschließlich Unterleibsschmerzen/Unbehagen <sup>3</sup> )                           | Erbrechen<br>Gastroösophagealer Reflux     |                                                                     |  |                                                   |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>                                                           |                                            |                                                                     |  |                                                   |
|                                                                                                                 | Hautausschlag                              | Nesselsucht <sup>5</sup> ,<br>Hyperhydrose (Schwitzen) <sup>5</sup> |  | Stevens-Johnson Syndrom<br>Exfoliative Dermatitis |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>                                                   |                                            |                                                                     |  |                                                   |
| Muskelschmerzen<br>Rückenschmerzen<br>Schmerzen der Extremitäten<br>(einschließlich Beschwerden der Gliedmaßen) |                                            |                                                                     |  |                                                   |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                                                                     |                                            |                                                                     |  |                                                   |
|                                                                                                                 |                                            | Hämaturie                                                           |  |                                                   |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>                                                    |                                            |                                                                     |  |                                                   |
|                                                                                                                 | Erhöhte uterine Blutungen <sup>4</sup>     | Priapismus <sup>5</sup> ,<br>peniler Hämorrhagie<br>Hämatospermien  |  | Dauerhafte Erektionen                             |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>                                             |                                            |                                                                     |  |                                                   |
|                                                                                                                 | Gesichtsödeme<br>Brustschmerz <sup>2</sup> |                                                                     |  |                                                   |

(1) Nebenwirkungen, die in Zulassungsstudien nicht beobachtet wurden und die anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden können. Die Nebenwirkungen wurden anhand von Daten, die bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion in klinischen Studien oder nach Markteinführung erhoben wurden, in die Tabelle aufgenommen.

(2) Die meisten der Patienten bei denen diese Nebenwirkungen beobachtet wurden, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren.

(3) einschließlich Terminologie des aktuellen MedDRA: Abdominalbeschwerden, Oberbauchbeschwerden, Unterbauchbeschwerden, Magenbeschwerden.

(4) Klinische nicht MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderten/verstärkten Menstruationsblutungen wie z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

(5) Die Nebenwirkungen wurden als ein Ergebnis von nach Markteinführung oder in klinischen Studien zur Einnahme von Tadalafil bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion erhobenen Daten aufgenommen; zusätzlich basieren die Häufigkeitsschätzungen darauf, dass die Nebenwirkungen nur bei 1 bis 2 Patienten in der Placebo-kontrollierten Pilotstudie auftraten.

(6) Kopfschmerzen waren die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung. Kopfschmerzen können bei Therapiebeginn auftreten; mit der Zeit lassen sie auch bei fortgesetzter Behandlung nach.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **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 Überdosis müssen je nach Bedarf die üblichen Unterstützungsmaßnahmen getroffen werden. Hämodialyse trägt nur geringfügig zur Tadalafil-Elimination bei.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### *Erektile Dysfunktion*

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 Penistissue, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil hat keinen Effekt wenn keine sexuelle Stimulation stattfindet.

#### *Pulmonal-arterielle Hypertonie*

Pulmonalarterielle Hypertonie ist assoziiert mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und daraus resultierend einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur. PDE5 ist die vorherrschende Phosphodiesterase in den Lungengefäßen. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentrationen von cGMP - dies entkrampft die glatten Muskelzellen der Lungengefäße und führt zur Vasodilatation der Lungengefäßbahn.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Hemmer ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, sowie in vaskulären und viszerale

glatten Muskeln, Skelettmuskeln, Blutplättchen, Nieren, Lunge und dem Kleinhirn. Die Wirkung von Tadalafil ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt > 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4 - Enzyme, die im Herz, Hirn, Blutgefäßen, Leber und anderen Organen gefunden werden. Tadalafil wirkt > 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in 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 Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls > 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Erektile Dysfunktion*

Drei klinische Studien wurden mit 1054 Patienten unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer von Tadalafil zu bestimmen. 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.

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 Farbunterscheidung (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 Spermienkonzentration 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 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.

#### *Pulmonal-arterielle Hypertonie bei Erwachsenen (PAH).*

Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde mit 405 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z. B. Bosentan mit ein (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 in der Studie erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Patienten wurden randomisiert zu einer der 5 Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) zugeordnet. 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 systemisch-pulmonalen Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus (offener Ductus botalli)), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durchschnittsalter der Patienten war 54 Jahre (Bereich von 14 bis 90 Jahre) wobei die Mehrheit der Patienten kaukasischer Abstammung war, bei Männern 80,5 % und bei Frauen 78,3 %. Die Ätiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) war hauptsächlich idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Bei der Mehrheit der Patienten lag eine Einstufung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Funktionsklasse III (65,2 %) oder II (32,1 %) vor. Der Mittelwert bei der Ausgangsuntersuchung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) lag bei 343,6 Metern.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung zur Ausgangsuntersuchung der Sechs-Minuten-Gehstrecke in Woche 16 (6MWD). Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Signifikanzlevel mit einem placebobereinigten mittleren Anstieg der 6MWD von 26 Metern ( $p=0,0004$ ; 95 % CI: 9.5, 44.0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 33 Meter, 95 % CI: 15.2, 50.3). Die Verbesserung der Gehstrecke zeigte sich ab Woche 8 der Behandlung. Signifikante Verbesserung ( $p<0,01$ ) in 6MWD wurde ab Woche 12 gezeigt, als die Patienten gebeten wurden, die Einnahme der Studienmedikation zu verzögern, um ein Tief der Wirkstoffkonzentration widerzuspiegeln. Die Ergebnisse waren im Allgemeinen konsistent in den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH Ätiologie und Ausgangswert WHO Funktionelle Klasse und 6MWD. Der placebobereinigte Durchschnittsanstieg in 6MWD war 17 Meter ( $p=0.09$ ; 95 % CI: -7.1, 43.0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 23 Meter, 95 % CI: -2.4, 47.8) bei solchen Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ( $n=39$ ) erhielten, und betrug 39 Meter ( $p<0.01$ , 95 % CI: 13.0, 66.0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 44 Meter, 95 % CI: 19.7, 69.0) bei Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhielten ( $n=37$ ).

Der Anteil an Patienten mit Verbesserung der WHO-Funktionsklasse in Woche 16 war bei den Tadalafil 40 mg und Placebogruppen (23 % gegenüber 21 %) ähnlich. Das Auftreten von klinischer Verschlechterung ab Woche 16 in Patienten, die mit Tadalafil 40 mg behandelt wurden (5 %; 4 von 79 Patienten, war geringer als beim Placebo 16 %; 13 von 82 Patienten). Änderungen im Borg Dyspnoe-Index waren gering und nicht signifikant bei Placebo und Tadalafil 40 mg.

#### 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 und in einer oder mehr pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von pulmonalarterieller Hypertonie 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) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen in Bezug auf Resorptionsrate oder -ausmaß.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen liegt bei ungefähr 63 l, 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 finden 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 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

Über einen Dosierungsbereich von 2,5 bis 20 mg erhöht sich bei gesunden Probanden die Exposition ( $AUC$ ) proportional mit der Dosis. Zwischen 20 mg und 40 mg wurde ein geringerer als proportionaler Anstieg bei der Exposition beobachtet.

Während einer Dosierung von Tadalafil 20 mg und 40 mg werden steady-state Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht, und Freisetzung ist ungefähr das 1,5fache von dem nach Einzeldosis.

### Pharmakokinetik in der Population

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

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Begleittherapie mit Bosentan war die durchschnittliche Exposition von Tadalafil im Steady-state nach 40 mg um 26 % höher im Vergleich zu gesunden Freiwilligen. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede bei  $C_{\max}$  verglichen mit gesunden Freiwilligen. Die Ergebnisse deuten auf eine niedrigere Clearance von Tadalafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Freiwilligen hin.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre und älter) hatten eine niedrigere orale Clearance von Tadalafil, was in 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 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.

Wegen erhöhter Tadalafil Exposition (AUC), begrenzter klinischer Erfahrung und mangelnder Fähigkeit die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

#### *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). Vor der Verordnung von Tadalafil Accord sollte deshalb vom verschreibenden Arzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

#### *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.

#### *Ethnische Herkunft*

Pharmakokinetische Studien umfassten Testpersonen und Patienten aus verschiedenen ethnischen Gruppen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil Expositionen festgestellt. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

#### *Geschlecht*

Bei gesunden weiblichen und männlichen Testpersonen wurden nach Einzel- und Mehrfachgabe von Tadalafil keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist 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: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 oder 60 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.: 137306

### **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**

02/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.