

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten
Tadalafil Sandoz 10 mg - Filmtabletten
Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Tadalafil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 83,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Tadalafil Sandoz 10 mg - Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Tadalafil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 167,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 335,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten
Ockerfarbene bis gelbe, ovale Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 8 x 4 mm und der Prägung „5“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Tadalafil Sandoz 10 mg - Filmtabletten
Ockerfarbene bis gelbe, ovale Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 11 x 6 mm und der Prägung „10“ auf einer Seite. Die andere Seite der Tablette hat keine Prägung.

Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten
Ockerfarbene bis gelbe, ovale Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 15 x 9 mm und der Prägung „20“ auf einer Seite. Die andere Seite der Tablette hat zwei Bruchkerben. Die Tablette kann in gleiche Hälften und/oder Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tadalafil Sandoz 5 mg, 10 mg, und 20 mg Filmtabletten:
Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten:

Behandlung der Anzeichen und Symptome der benignen Prostatahyperplasie bei erwachsenen Männern.

Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten:

Erwachsene

Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 10 mg, die vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird. Bei Patienten, bei denen 10 mg Tadalafil keine ausreichende Wirkung zeigen, können 20 mg versucht werden.

Die Einnahme hat mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität zu erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 mg und 20 mg Filmtabletten sind zur Anwendung vor einer erwarteten sexuellen Aktivität bestimmt. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine häufige Anwendung von Tadalafil erwarten (z. B. mindestens zweimal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung mit den niedrigsten Dosen von Tadalafil als geeignet angesehen werden.

Die empfohlene Dosis für diese Patienten beträgt einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Auf Grundlage der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg reduziert werden.

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

Benigne Prostatahyperplasie bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg, die jeweils zur etwa gleichen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird. Für erwachsene Männer, die sowohl wegen einer benignen Prostatahyperplasie als auch wegen einer erektilen Dysfunktion behandelt werden, beträgt die empfohlene Dosis ebenfalls einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Patienten, die Tadalafil 5 mg zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie nicht vertragen, müssen eine alternative Behandlung in Erwägung ziehen, da die Wirksamkeit von Tadalafil 2,5 mg zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie nicht nachgewiesen wurde.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrungen mit der Behandlung der PAH hat.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg (2 × 20 mg), die unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen täglichen Einmaldosen basieren bei pädiatrischen Patienten auf der Alters- und Gewichtsklasse und sind untenstehend zu entnehmen.

Alter und/oder Gewicht pädiatrischer Patienten	Empfohlene tägliche Dosis und Dosierungsschema
Alter ≥ 2 Jahre Körpergewicht ≥ 40 kg Körpergewicht < 40 kg	40 mg (zwei 20 mg Tabletten einmal täglich 20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen (SUE), 2 mg/ml Tadalafil*) einmal täglich

*Andere Formulierungen, wie die Suspension zum Einnehmen, sollte auf Verfügbarkeit geprüft werden für die Verabreichung an pädiatrische Patienten, die 20 mg einnehmen müssen und nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.

Für Patienten im Alter < 2 Jahren sind keine PK- oder Wirksamkeitsdaten von klinischen Studien verfügbar. Die am besten geeignete Dosis von Tadalafil bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und < 2 Jahren wurde nicht ermittelt. Daher wird Tadalafil in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Verspätete Einnahme, vergessene Einnahme oder Erbrechen

Kommt es zu einer Verzögerung bei der Verabreichung von Tadalafil, jedoch noch am selben Tag, sollte die Dosis eingenommen werden, ohne dass Änderungen des nachfolgenden Dosierungsplans erfolgen.

Patienten sollen keine zusätzliche Dosis einnehmen, wenn eine Dosis vergessen wurde.

Patienten sollen keine zusätzliche Dosis einnehmen, falls Erbrechen auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

- Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie: Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind 10 mg die empfohlene Maximaldosis zur Behandlung bei Bedarf. Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 oder 5 mg Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der benignen Prostatahyperplasie wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

- Pulmonale arterielle Hypertonie:

Erwachsene und Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, Körpergewicht ≥ 40kg)

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

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, Körpergewicht < 40 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg und einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen. Je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

- Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie: Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Tadalafil bei Bedarf beträgt die empfohlene Dosis 10 mg, die vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird. Zur Sicherheit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) liegen nur begrenzte klinische Daten vor; falls es verordnet wird, muss eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen über 10 mg Tadalafil vor. Die einmal tägliche Anwendung sowohl zur Behandlung der erektilen Dysfunktion als auch zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb muss vor einer Verordnung eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durch den verschreibenden Arzt erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Pulmonale arterielle Hypertonie:
Erwachsene und Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, Körpergewicht ≥ 40 kg)
- Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse A und B) kann eine Anfangsdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, Körpergewicht < 40 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg und einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen.

Für Patienten aller Altersklassen, falls Tadalafil verordnet wird, muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Diabetes

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie: Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Diabetes nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil wurde für die Indikation pulmonale arterielle Hypertension bei Kindern < 2 Jahren nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Die folgenden Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen waren in klinische Studien nicht eingeschlossen und die Anwendung von Tadalafil ist daher kontraindiziert:

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

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Tadalafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE-5-Inhibitors in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da sie potenziell zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung erwachsener Männer mit erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie mit Tadalafil

Bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird, müssen eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion oder eine benigne Prostatahyperplasie zu diagnostizieren und potenzielle zugrunde liegende Ursachen zu ermitteln.

Vor Einleitung jedweder Behandlung der erektilen Dysfunktion müssen Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten erheben, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko verbunden ist. Tadalafil hat gefäßerweiternde Eigenschaften, die eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung bewirken (siehe Abschnitt 5.1) und dadurch die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion muss die Bestimmung potenzieller zugrunde liegender Ursachen einschließen und nach einer entsprechenden ärztlichen Beurteilung muss eine angemessene Behandlung festgelegt werden. Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil bei Patienten wirksam ist, bei denen eine Operation im Beckenbereich oder eine radikale nicht nervensparende Prostatektomie vorgenommen wurde.

Bevor die Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie mit Tadalafil begonnen wird, müssen die Patienten untersucht werden, um ein Prostatakarzinom auszuschließen, und muss ihr kardiovaskulärer Zustand sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitationen und Tachykardie, wurden bei Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der benignen Hyperplasie entweder nach Markteinführung und/oder in klinischen Studien berichtet. Bei den meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Es ist jedoch nicht möglich, definitiv festzustellen, ob diese Ereignisse in direktem Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, mit Tadalafil, mit der sexuellen Aktivität oder mit einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Die folgenden Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen waren in klinische Studien zur PAH nicht eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanter Aorten- und Mitralklappenerkrankung
- Patienten mit Perikardkonstriktion
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

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

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

Tadalafil hat systemische gefäßerweiternde Eigenschaften, die zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung führen können. Ärzte müssen daher sorgfältig abwägen, ob ihre Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen, wie beispielsweise mit einer schweren linksventrikulären Auswurfbehinderung, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhehypotonie, durch solche gefäßerweiternden Wirkungen beeinträchtigt werden könnten.

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil eine Blutdrucksenkung induzieren. Wenn eine tägliche Behandlung mit Tadalafil begonnen wird, müssen entsprechende klinische Überlegungen bezüglich einer möglichen Dosisanpassung der antihypertensiven Therapie angestellt werden.

Bei Patienten, die Alpha-1-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil bei einigen Patienten zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird daher nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE-5-Inhibitoren berichtet worden. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE5-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfeldes die Einnahme von Tadalafil beenden und sofort einen Arzt aufsuchen müssen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten angeborenen

degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien zur pulmonalen arteriellen Hypertonie eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund der erhöhten Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird die einmal tägliche Gabe von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Zur Sicherheit von Tadalafil bei Verabreichung von Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) liegen begrenzte klinische Daten vor. Falls Tadalafil zur Anwendung bei Bedarf verordnet wird, muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil wurde bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht und daher wird die tägliche Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Über Priapismus wurde bei mit PDE-5-Inhibitoren behandelten Männern berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden andauern, müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Penisdeviation, Schwellkörperfibrose oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Induktoren oder –Inhibitoren

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

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

Behandlungen der erektilen Dysfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE-5-Inhibitoren oder anderen Therapeutika zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Tadalafil nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln einzunehmen.

Prostacyclin und seine Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Tadalafil und Prostacyclin oder seinen Analoga wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Daher ist im Fall der gleichzeitigen Verabreichung Vorsicht geboten.

Bosentan

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

Tadalafil Sandoz enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie im Folgenden angegeben, wurden Interaktionsstudien mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil durchgeführt. Was jene Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen betrifft, in denen nur die 10-mg-Dosis von Tadalafil verwendet wurde, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom-P450-Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die Einzeldosis-Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (10 mg) auf das Doppelte und C_{max} um 15 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die Einzeldosis-Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und C_{max} um 22 %.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Ritonavir, ein Protease-Inhibitor (200 mg zweimal täglich), also ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die Einzeldosis-Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Einzeldosis-Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (20 mg) um 32 % und verminderte C_{max} um 30 %.

Obwohl spezifische Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, dürfen andere Protease-Inhibitoren wie Saquinavir und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft nur mit Vorsicht gleichzeitig gegeben werden, da zu erwarten ist, dass sie die Tadalafil-Plasmakonzentration erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Folglich könnte die Häufigkeit der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen erhöht sein.

Transportmoleküle

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

Cytochrom-P450-Induktoren

Antibiotika (z. B. Rifampicin)

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin (600 mg täglich), reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und C_{max} um 46 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird; das Ausmaß der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt.

Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin können ebenfalls die Plasmakonzentration von Tadalafil vermindern.

Endothelin-1-Rezeptorantagonisten (z. B. Bosentan)

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein mittelstarker Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte nach mehreren gleichzeitigen Verabreichungen die systemische Exposition gegenüber Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und C_{max} um 27 %. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei

Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht eindeutig nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil hatte keinen Einfluss auf die Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber Bosentan oder seinen Metaboliten. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptorantagonisten wurden nicht untersucht.

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Einnahme von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Entsprechend den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden 7 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Tadalafil und 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zu verschiedenen Zeitpunkten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Dosis nicht mehr nachweisbar. Daher müssen bei einem Patienten, dem Tadalafil in irgendeiner Dosis (2,5 mg bis 20 mg) verschrieben wird und bei dem die Gabe eines Nitrats in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, mindestens 48 Stunden seit der letzten Einnahme von Tadalafil verstrichen sein, bevor die Verabreichung des Nitrats in Betracht gezogen wird. Nitrate dürfen in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung und unter angemessener hämodynamischer Kontrolle gegeben werden.

Antihypertonika (einschließlich Calciumantagonisten)

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alphablockers in erheblichem Maße. Dieser Effekt hält mindestens zwölf Stunden an und es können Symptome einschließlich Synkope auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl gesunder Probanden wurden diese Wirkungen mit Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch ist bei Anwendung von Tadalafil bei Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, Vorsicht geboten. Dies gilt insbesondere für ältere Menschen. Die Behandlung muss mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde das Potenzial von Tadalafil (10 und 20 mg) für eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Antihypertonika untersucht. Es wurden bedeutende Antihypertonika-Klassen geprüft (entweder als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie), einschließlich Calciumkanalblocker (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym(ACE)-Hemmer (Enalapril), Betarezeptorenblocker (Metoprolol), Thiazid diuretika (Bendrofluazid) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calciumkanalblockern, Betablockern und/oder Alphablockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Amlodipin, in denen eine 20-mg-Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit diesen Klassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertonika untersucht. Bei Probanden, die mehrere Antihypertonika einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruckveränderungen im Zusammenhang mit dem Grad der Blutdruckeinstellung zu stehen. Diesbezüglich war bei den Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl diese bei der Mehrzahl der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig Antihypertonika erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit Ausnahme von Alphablockern [z. B. Doxazosin], siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase-III-Studien

ergab zwischen den Patienten, die Tadalafil mit Antihypertonika und denen, die Tadalafil ohne Antihypertonika einnahmen, keinen Unterschied in den unerwünschten Ereignissen. Jedoch müssen Patienten, die mit Antihypertonika behandelt werden, hinsichtlich einer möglichen Blutdrucksenkung angemessen ärztlich beraten werden.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten eine additive Wirkung hinsichtlich der Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE-5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE-5-Inhibitoren verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf eine positive klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat und PDE-5-Inhibitoren einschließlich Tadalafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren

In einer klinischen Studie, in der die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg mit Placebo plus Finasterid 5 mg zur Linderung von BPH-Symptomen verglichen wurde, wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. Da jedoch keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkungen von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt wurde, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Tadalafil und 5-ARIs Vorsicht geboten.

CYP1A2-Substrate (z. B. Theophyllin)

In einer klinisch-pharmakologischen Studie führte die Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nicht selektiven Phosphodiesterasehemmer) zu keiner pharmakokinetischen Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute [bpm]). Auch wenn diese Wirkung geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, muss sie bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

Ethinylestradiol und Terbutalin

Tadalafil zeigte eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol. Im *Steady State* erhöhte Tadalafil (40 mg einmal täglich) die Ethinylestradiol-Exposition (AUC) um 26 % und C_{max} um 70 % im Vergleich zum oralen Kontrazeptivum, das zusammen mit Placebo eingenommen wurde. Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss von Tadalafil auf Levonorgestrel, was darauf schließen lässt, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Ein ähnlicher Anstieg der AUC und C_{max} , wie er bei Ethinylestradiol beobachtet wurde, kann bei oraler Gabe von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Alkohol

Alkoholkonzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,08 %) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung mit Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde in einer Art verabreicht, die die Rate der Alkoholresorption maximierte (nächtliches Fasten und keine Nahrungsaufnahme bis 2 Stunden nach der Alkoholgabe). Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40%igen Alkohols [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurden Lagerungsschwindel und orthostatische Hypotonie beobachtet. Bei Verabreichung von Tadalafil mit geringeren Alkoholmengen (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Die Wirkung von Alkohol auf kognitive Funktionen wurde durch Tadalafil (10 mg) nicht verstärkt.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden

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

CYP2C9-Substrate (z. B. R-Warfarin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (AUC) gegenüber S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9-Substrat), noch beeinflusste Tadalafil die durch Warfarin induzierten Veränderungen der Prothrombinzeit.

Acetylsalicylsäure (Aspirin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) verstärkte nicht die durch Acetylsalicylsäure verursachte Verlängerung der Blutungszeit.

P-Glykoprotein-Substrate (z. B. Digoxin)

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

Antidiabetika

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Antidiabetika durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-Populationsanalysen sind die Schätzungen der scheinbaren Clearance (CL/F) und der Wirkung von Bosentan auf CL/F bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen bei erwachsenen Patienten mit PAH. Eine Dosisanpassung von Tadalafil zusammen mit Bosentan wird nicht für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen muss eine Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tadalafil in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei anschließende klinische Studien lassen darauf schließen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tadalafil bei erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder einer benignen Prostatahyperplasie einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Inzidenz mit steigender Dosis von Tadalafil zunahm. Die berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der Kopfschmerzen, die bei einmal täglicher Einnahme von Tadalafil berichtet wurden, trat innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die spontan gemeldet oder in placebokontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8.022 Patienten unter Tadalafil und 4.422 Patienten unter Placebo) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. mit einmal täglicher Einnahme und zur einmal täglichen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie beobachtet wurden.

Häufigkeitsangaben gemäß 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlichkeitsreaktionen	Angioödem ²	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
	Kopfschmerzen	Schwindel	Schlaganfall ¹ (einschließlich hämorrhagischer Ereignisse), Synkope, transitorische ischämische Attacken ¹ , Migräne ² , Krampfanfälle ² , vorübergehende Amnesie	
<i>Augenerkrankungen</i>				
		Verschwommensehen, Empfindungen, die als	Gesichtsfelddefekt, Schwellung der Augenlider, konjunktivale	Zentrale seröse Chorioretinopathie

		Augenschmerzen beschrieben wurden	Hyperämie, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ² , retinaler Gefäßverschluss ²	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus	Plötzlicher Hörverlust	
<i>Herzerkrankungen¹</i>				
		Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris ² , ventrikuläre Arrhythmie ²	
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Flushing	Hypotonie ³ , Hypertonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Verstopfte Nase	Dyspnoe, Epistaxis		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
	Dyspepsie	Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
		Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom ² , exfoliative Dermatitis ² , Hyperhidrosis (Schwitzen)	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Hämaturie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
		Lang andauernde Erektionen	Priapismus ² , Penishämorrhagie, Hämatospermie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				

		Brustschmerz ¹ , peripheres Ödem, Ermüdung	Gesichtsödem ² , plötzlicher Herztod ^{1,2}	
--	--	---	--	--

(1) Die meisten Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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

(3) Wurde häufiger berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertonika behandelt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo wurde bei Patienten, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurden, über eine etwas höhere Inzidenz von EKG-Abweichungen, überwiegend Sinusbradykardie, berichtet. Die meisten dieser EKG-Abweichungen waren nicht mit unerwünschten Reaktionen verbunden.

Besondere Patientengruppen

Daten zu Patienten über 65 Jahre, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie erhielten, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahre häufiger berichtet. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 5 mg einmal täglich zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingenommen wurde, wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahre häufiger berichtet.

Tadalafil bei pulmonaler arterieller Hypertonie

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei $\geq 10\%$ der Patienten im Behandlungsarm mit Tadalafil 40 mg auftraten, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Flushing, Myalgie, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu Nebenwirkungen begrenzt.

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit Tadalafil in Dosen zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich und 82 Patienten mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war gering (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). 357 Patienten, die die Zulassungsstudie abschlossen, nahmen an einer Langzeit-Erweiterungsstudie teil. Die untersuchten Dosen waren 20 mg und 40 mg einmal täglich.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen aufgeführt, die während der placebokontrollierten klinischen Studie bei den mit Tadalafil behandelten PAH-Patienten berichtet wurden. In der Tabelle sind auch einige Nebenwirkungen enthalten, über die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung unter Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurde. Diese Nebenwirkungen wurden entweder in ihrer Häufigkeit als „Nicht bekannt“ eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann, oder wurden in ihrer Häufigkeit anhand der klinischen Studiendaten der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil eingestuft.

Häufigkeitsangaben gemäß 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
	Überempfindlichkeitsreaktionen ⁵			Angioödem
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen ⁶	Synkope, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagischer Ereignisse)
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Verschwommensehen			Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), retinaler Gefäßverschluss, Gesichtsfelddefekt, zentrale seröse Chorioretinopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus		Plötzlicher Hörverlust
<i>Herzerkrankungen</i>				
	Palpitationen ^{2,5}	Plötzlicher Herztod ^{2,5} , Tachykardie ^{2,5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmie, Myokardinfarkt ²
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
Flushing	Hypotonie	Hypertonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellung der Nase und Nasennebenhöhlen sowie Rhinitis)	Epistaxis			

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich Bauchschmerzen/ Beschwerden ³)	Erbrechen, gastro- ösophagealer Reflux			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Hautausschlag	Urtikaria ⁵ , Hyperhydrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens- Johnson- Syndrom, exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich Gliederbeschwerden)				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Hämaturie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
	Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermie		Lang andauernde Erektionen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

(2) Bei den meisten Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

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

(4) Nicht von MedDRA stammende klinische Bezeichnung, die Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen einschließt.

(5) Die Nebenwirkungen wurden in die Tabelle aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung oder Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion aufgenommen. Darüber hinaus basieren die Schätzungen der Häufigkeit nur auf 1 oder 2 Patienten, bei denen die Nebenwirkung in der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil aufgetreten ist.

(6) Kopfschmerzen waren die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Sie können zu Beginn der Behandlung auftreten und nehmen selbst bei Fortsetzung der Behandlung mit der Zeit ab.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten im Alter von 2,5 bis 17 Jahren mit PAH wurden in klinischen Studien (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) mit Tadalafil behandelt. Insgesamt 391 pädiatrische Patienten mit PAH vom Neugeborenen bis < 18 Jahre wurden in einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung (H6D-JE-TD01) mit Tadalafil behandelt. Nach einer Verabreichung von Tadalafil waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, in der Stichprobengröße, im Geschlecht, im Altersbereich und in den Dosierungen werden die Sicherheitsergebnisse dieser Studien im Folgenden gesondert aufgeführt.

Placebokontrollierte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVHV)

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 35 Patienten im PAH im Alter von 6,2 bis 17,9 Jahren (medianes Alter 14,2 Jahre) wurden insgesamt 17 Patienten einmal täglich mit Tadalafil behandelt (Kohorte mittleres Gewicht, ≥ 25 kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht, ≥ 40 kg), und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 mit Tadalafil behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege und Influenza (jeweils 17,6 %) sowie Arthralgie und Epistaxis (jeweils 11,8 %). Es wurden keine Todesfälle oder SUEs gemeldet. Von den 35 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie behandelt wurden, traten 32 Patienten in die 24-monatige, offene Langzeit-Verlängerung ein und 26 Patienten schlossen die Nachbeobachtung ab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Unkontrollierte pharmakokinetische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D MC LVIG)

In einer pädiatrischen Studie mit mehreren ansteigenden Dosen erhielten 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 10,9 Jahren [Bereich 2,5 bis 17 Jahre] einmal täglich Tadalafil für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen (Phase 1) im offenen Studiendesign und für bis zu weitere 24 Monate eine Verlängerung (Phase 2). SUEs wurden bei 8 Patienten (42,1 %) berichtet. Diese waren pulmonale Hypertonie (21,0 %), Virusinfektionen (10,5 %) und Herzinsuffizienz, Gastritis, Fieber, Typ-1-Diabetes mellitus, Fieberkrampf, Präsynkope, Krampfanfall und Ovarialzyste (jeweils 5,3 %). Kein Patient wurde aufgrund von UE ausgeschlossen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden bei 18 Patienten (94,7 %) berichtet. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen (bei ≥ 5 Patienten) waren Kopfschmerzen, Fieber, virale Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen. Zwei Todesfälle wurden gemeldet.

Post-Marketing-Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-JE-TD01)

Sicherheitsdaten wurden während einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung in Japan mit 391 pädiatrischen PAH-Patienten (maximale Beobachtungsdauer 2 Jahre) erhoben. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie betrug $5,7 \pm 5,3$ Jahre, darunter 79 Patienten im Alter von < 1 Jahr, 41 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 122 im Alter von 2 bis 6 Jahren, 110 im Alter von 7 bis 14 Jahren und 39 im Alter von 15 bis 17 Jahren. UE wurden bei 123 Patienten (31,5 %) berichtet. Die Inzidenzen von UE (≥ 5 Patienten) waren pulmonale Hypertonie (3,6 %); Kopfschmerzen (2,8%); Herzinsuffizienz und verminderte Thrombozytenzahl (jeweils 2,0 %); Epistaxis und Infektion der oberen Atemwege (jeweils 1,8 %); Bronchitis, Durchfall und Leberfunktionsstörungen (jeweils 1,5 %); und Gastroenteritis, Proteinverlust-Gastroenteropathie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (jeweils 1,3 %). Die Inzidenz von SUEs betrug 12,0 % (≥ 3 Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8 %). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil assoziiert.

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 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

Einzeldosen von bis zu 500 mg wurden gesunden Probanden und Mehrfachdosen von bis zu 100 mg täglich Patienten mit erektiler Dysfunktion gegeben. Die Nebenwirkungen waren mit jenen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Falle einer Überdosierung müssen je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Elimination von Tadalafil bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver reversibler Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), des spezifischen Enzyms, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist.

Erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie

Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffmonoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und zum Bluteinstrom in das Penissgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Die Wirkung der PDE-5-Hemmung auf die cGMP-Konzentration im Corpus cavernosum wird auch in der glatten Muskulatur der Prostata, der Harnblase und ihrer versorgenden Blutgefäße beobachtet. Die daraus resultierende vaskuläre Entspannung erhöht die Durchblutung. Dies könnte der Mechanismus sein, durch den die Symptome der benignen Prostatahyperplasie gelindert werden. Diese vaskulären Wirkungen werden möglicherweise durch eine Hemmung der Aktivität der afferenten Nerven der Harnblase und durch eine Entspannung der glatten Muskulatur der Prostata und der Harnblase ergänzt.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Die pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und mit einer daraus resultierenden Verminderung der cGMP-Konzentration in der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, was zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbetts führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE-5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe sowie in Skelettmuskulatur, Thrombozyten, Nieren, Lunge und Kleinhirn befindet. 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 in Herz, Gehirn, Blutgefäßen, Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt > 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Diese für PDE5 höhere Selektivität als für PDE3 ist deshalb von Bedeutung, weil PDE3 ein Enzym ist, das an der Kontraktionsfähigkeit des Herzens beteiligt ist. Darüber hinaus wirkt Tadalafil etwa 700-fach stärker auf PDE5 als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt außerdem > 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erektile Dysfunktion

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von Tadalafil nach Bedarf zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Tadalafil bei Bedarf in Dosen von 2 bis 100 mg wurde in 16 klinischen Studien an 3.250 Patienten mit erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Schweregrade (leicht, mäßig, schwer) und Ätiologie sowie mit unterschiedlichem Alter (Bereich 21-86 Jahre) und unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit untersucht. Die meisten Patienten berichteten über eine mindestens 1 Jahr andauernde erektile Dysfunktion. In den primären Wirksamkeitsstudien gaben in der Gesamtpopulation 81 % der Patienten eine verbesserte Erektion unter Tadalafil im Vergleich zu 35 % unter Placebo an. Ebenso berichteten Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Schweregrade über eine Verbesserung der Erektion nach der Einnahme von Tadalafil (86 % bei leichter, 83 % bei mäßiger und 72 % bei schwerer erektiler Dysfunktion im Vergleich zu 45 %, 42 % bzw. 19 % unter Placebo). Geschlechtsverkehrsversuche waren in den primären Wirksamkeitsstudien bei 75 % der mit Tadalafil und bei 32 % der mit Placebo behandelten Patienten erfolgreich.

Zur Beurteilung der einmal täglichen Einnahme von Tadalafil in Dosen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg wurden anfänglich 3 klinische Studien an 853 Patienten durchgeführt. Die Patienten im Alter von 21-82 Jahren und unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Schweregrade (leicht, mäßig, schwer) und Ätiologie. In den beiden primären Wirksamkeitsstudien betrug die mittlere Rate erfolgreicher Geschlechtsverkehrsversuche in der Gesamtpopulation pro Person 57 und 67 % unter Tadalafil 5 mg und 50 % unter Tadalafil 2,5 mg im Vergleich zu 31 und 37 % unter Placebo. In der Studie an Patienten mit erektiler Dysfunktion als Folge eines Diabetes betrug die mittlere Rate erfolgreicher Geschlechtsverkehrsversuche pro Person 41 bzw. 46 % unter Tadalafil 5 mg bzw. 2,5 mg im Vergleich zu 28 % unter Placebo. Die meisten Patienten in diesen drei Studien hatten auf eine vorangegangene Therapie mit PDE-5-Inhibitoren bei Bedarf angesprochen. In einer weiteren Studie wurden 217 Patienten, die noch keine PDE-5-Inhibitoren erhalten hatten, randomisiert entweder einmal täglich Tadalafil 5 mg oder Placebo zugeordnet. Die mittlere Rate erfolgreicher Geschlechtsverkehrsversuche betrug pro Person 68 % für Tadalafil-Patienten im Vergleich zu 52 % für Placebo-Patienten.

Benigne Prostatahyperplasie

Tadalafil wurde in 4 klinischen Studien von 12-wöchiger Dauer bei über 1.500 Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie untersucht. In diesen vier Studien betrug die Verbesserung des Gesamt-IPSS (International Prostate Symptom Score) unter Tadalafil 5 mg -4,8, -5,6, -6,1 bzw. -6,3 im Vergleich zu -2,2, -3,6, -3,8 bzw. -4,2 unter Placebo. Die Verbesserungen des Gesamt-IPSS traten bereits nach 1 Woche auf. In einer der Studien, die auch Tamsulosin 0,4 mg als eine aktive Vergleichssubstanz einschloss, betrug die Verbesserung des Gesamt-IPSS unter Tadalafil 5 mg, Tamsulosin und Placebo -6,3, -5,7 bzw. -4,2.

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen

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

Die Patienten wurden randomisiert einer der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) zugeordnet. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt und hatten eine idiopathische PAH oder eine PAH aufgrund einer Kollagenose, einer Anwendung von Anorektika, 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 betrug 54 Jahre (Bereich 14 bis 90 Jahre) und die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (80,5 %) sowie weibliche Patienten (78,3 %). Bei der Ätiologie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) handelte es sich hauptsächlich um idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Die Mehrzahl der Patienten hatte eine PAH der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse III (65,2 %) oder II (32,1 %). Die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-Minute-Walk-Distance, 6MWD) vor Therapiebeginn betrug 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) vom Ausgangswert bis Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte das im Prüfplan definierte Signifikanzniveau mit einem placeboadjustierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$; 95%-KI: 9,5, 44,0; präspezifizierte Hodges-Lehman-Schätzung) (Mittelwert 33 Meter, 95%-KI: 15,2, 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke wurde ab Behandlungswoche 8 offensichtlich. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6MWD wurde in Woche 12 nachgewiesen, in der die Patienten aufgefordert wurden, die Einnahme der Studienmedikation zu verzögern, um den Talspiegel des Wirkstoffs widerzuspiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie sowie WHO-Funktionsklasse und 6MWD vor Therapiebeginn waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu ihrer Begleittherapie mit Bosentan erhielten ($n = 39$), betrug der placeboadjustierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95%-KI: -7,1, 43,0; präspezifizierte Hodges-Lehman-Schätzung) (Mittelwert 23 Meter, 95%-KI: -2,4, 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhielten ($n = 37$), betrug der mediane Anstieg 39 Meter ($p < 0,01$, 95%-KI: 13,0, 66,0; präspezifizierte Hodges-Lehman-Schätzung) (Mittelwert 44 Meter, 95%-KI: 19,7, 69,0).

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der Gruppe mit Tadalafil 40 mg und in der Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Die Inzidenz einer klinischen Verschlechterung bis Woche 16 war bei den mit Tadalafil 40 mg behandelten Patienten geringer (5 %; 4 von 79 Patienten) als unter Placebo (16 %; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

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

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

Langzeit-Behandlung

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

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 110-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau/grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringeren Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten (< 0,1 %).

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

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern

Insgesamt wurden 35 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer 2-Phasen-Zusatzstudie (H6D-MC-LVHV) behandelt (zusätzlich zum aktuellen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten des Patienten), um die Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Tadalafil zu bewerten. In der 6-monatigen doppelblinden Phase (Phase 1) erhielten 17 Patienten Tadalafil und 18 Patienten Placebo.

Die Tadalafil-Dosis wurde basierend auf dem Gewicht des Patienten beim Screening-Besuch verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (25[71,4 %]) war \geq 40 kg und erhielt 40 mg, die übrigen

(10 [28,6 %]) wogen ≥ 25 kg bis < 40 kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Population betrug 14,2 Jahre (zwischen 6,2 und 17,9 Jahren). Es wurde kein Patient im Alter von < 6 Jahren in die Studie aufgenommen. Ätiologien der pulmonal-arteriellen Hypertonie waren überwiegend IPAH (74,3 %) und PAH im Zusammenhang mit persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (25,7 %). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur WHO-Funktionsklasse II (80 %).

Das primäre Ziel von Phase I war die Bewertung der Wirksamkeit von Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung des 6 Minuten-Geh-Tests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die entwicklungsgemäß in der Lage waren, einen 6 Minuten-Geh-Test durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measure) betrug die Veränderung des Kleinste Quadrate Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6 Minuten-Geh-Test 60 (SE: 20,4) Meter für Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ein „exposure-response“ (ER) Modell verwendet, um die 6-Minuten-Gehstrecke vorherzusagen, basierend auf der Exposition pädiatrischer Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 oder 40 mg, einer Schätzung anhand eines Populations-PK Modells und eines etablierten ER-Modells für Erwachsene (H6D-MC-LVGY). Das Modell zeigte bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren aus der Studie H6D-MC-LVHV eine Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen der vom Modell vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten 6 Minuten-Gehstrecke.

Es gab in keiner der Behandlungsgruppen bestätigte Fälle einer klinischen Verschlechterung in Phase I. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 40 % in der Tadalafil-Gruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein positiver Trend der potenziellen Wirksamkeit in der Tadalafil. Versus Placebo-Gruppe auch bei Messungen beobachtet wie NT-Pro-BNP (Behandlungsunterschied: -127,4; 95 % KI, -247,05 bis -7,80), echokardiographische Parameter (TAPSE: Behandlungsunterschied 0,43; 95 % KI, 0,14 bis 0,71; linksventrikuläre EI-systolisch: Behandlungsunterschied -0,40; 95 % KI, -0,87 bis 0,07; linksventrikuläre EI-diastolisch: Behandlungsunterschied -0,17; 95 % KI, -0,43 bis 0,09; 2 Patienten mit berichtetem Perikarderguss aus der Placebo-Gruppe und keiner aus der Tadalafil-Gruppe) und CGI-I (Verbesserung bei Tadalafil 64,3 %; Placebo 46,7 %).

Langzeitdaten aus Verlängerungsstudie

Insgesamt 32 Patienten aus der placebokontrollierten Studie (H6D-MC-LVHV) traten in die unverblindete 2-jährige Verlängerungsphase (Phase 2) ein, wobei alle Patienten die Tadalafil-Dosis erhielten, die sich anhand der zugehörigen Gewichtskohorte richtete. Das primäre Ziel von Phase 2 war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Tadalafil.

Insgesamt schlossen 26 Patienten die Nachbeobachtung ab, während dieser Zeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung; 1 hatte neu aufgetretene Synkopen, 2 hatten eine Erhöhung der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten-Dosis, 1 hatte zusätzlich eine neue PAH-spezifische Begleittherapie und 1 wurde wegen PAH-Progression ins Krankenhaus eingeliefert. Die WHO-Funktionsklasse wurde bei der Mehrzahl der Patienten am Ende von Phase 2 beibehalten oder verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen bei Kindern < 6 Jahren

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit pharmakodynamischer Maßnahmen und des Fehlens eines geeigneten und zugelassenen klinischen Endpunkts bei Kindern unter 6 Jahren wird die Wirksamkeit in dieser Population basierend auf einer Expositionsanpassung an den wirksamen Dosisbereich für Erwachsene extrapoliert.

Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil wurden für Kinder unter 2 Jahren nicht ermittelt.

Duchenne Muskeldystrophie

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 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 für das Referenzarzneimittel, das Tadalafil enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird in einer medianen Zeit von 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Tadalafil Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC ($0-\infty$) bioäquivalent sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption der Filmtabletten werden durch Nahrung nicht beeinflusst, sodass es unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Die Auswirkung von Mahlzeiten auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der Tadalafil-Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht; daher sollte die Tadalafil-Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens versus abends nach einer Einzeldosis von 10 mg) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption. Bei Kindern wurde Tadalafil in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien unabhängig von Mahlzeiten verabreicht.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 77 l im *Steady State*, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen werden 94 % von Tadalafil im Plasma an Proteine gebunden. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis wurden im Sperma gesunder Probanden wiedergefunden.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Die Wirkung dieses

Metaboliten auf PDE5 ist mindestens 13.000-fach geringer als die von Tadalafil. Daher ist eine klinische Wirkung bei den beobachteten Konzentrationen des Metaboliten nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 3,4 l/h im *Steady State* und die mittlere terminale Halbwertszeit 16 Stunden.

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

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil ist bei gesunden Probanden im Hinblick auf Zeit und Dosis linear. Über einen Dosisbereich von 2,5 mg bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil bei gesunden Probanden proportional zur Dosis an. Zwischen 20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional. Während einer einmal täglichen Gabe von 20 mg oder 40 mg Tadalafil werden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition beträgt etwa das 1,5-Fache der Exposition.

Populationspharmakokinetik

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen von Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil ungefähr verdoppelt. Die C_{max} war bei Patienten unter Hämodialyse um 41 % höher als bei gesunden Probanden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Elimination von Tadalafil bei. Aufgrund der erhöhten Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition gegenüber Tadalafil (AUC) bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) ist mit der bei gesunden Probanden vergleichbar, wenn eine Dosis von 10 mg gegeben wird.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) vor. Falls Tadalafil verordnet wird, muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen über

10 mg Tadalafil vor. Zur einmal täglichen Anwendung von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Diabetes

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

Ethnische Zugehörigkeit

Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurden keine Unterschiede zu den üblichen Tadalafil-Expositionen beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Einzel- und Mehrfachdosen von Tadalafil keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf Daten von 36 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 2 bis < 18 Jahren hatte das Körpergewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Tadalafil; die AUC-Werte in allen pädiatrischen Gewichtsgruppen sind ähnlich denen bei erwachsenen Patienten bei gleicher Dosis. Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht ein Prädiktor für die Spitzenexposition bei Kindern ist; aufgrund dieses Gewichtseffekts beträgt die Dosis 20 mg täglich für pädiatrische Patienten ≥ 2 Jahre mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende C_{max} ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten- mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, die 40 mg täglich einnehmen. Die T_{max} der Tablette wurde auf ungefähr 4 Stunden geschätzt und war unabhängig vom Körpergewicht. Die Halbwertszeit von Tadalafil wurde für einen Bereich des Körpergewichts von 10 bis 80 kg auf 13,6 Stunden bis 24,2 Stunden geschätzt und zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keine Hinweise auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten betrug die höchste Dosis, bei der keine toxischen Wirkungen beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20-mg-Dosis.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Natriumlaurylsulfat
Povidon K-12
Crospovidon (Typ B)
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium/OPA/Aluminium/PVC oder PVC/ACLAR/PVC-Aluminium oder
PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-Aluminium-Blisterpackungen:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind verpackt in Aluminium/OPA/Aluminium/PVC Blistern oder PVC/ACLAR/PVC/Aluminium Blistern oder PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-Aluminium Blistern oder PVC/PVdC-Aluminium Blistern in einem Umkarton.

Packungsgrößen:

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten

14x1, 24x1, 28x1, 84x1 Filmtabletten.

Tadalafil Sandoz 10 mg - Filmtabletten

4x1, 12x1, 24x1 Filmtabletten.

Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten

4x1, 8x1, 12x1, 24x1, 56x1 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

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tadalafil Sandoz 5 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137402
Tadalafil Sandoz 10 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137403
Tadalafil Sandoz 20 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137404

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.01.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig