ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten
Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten
Tadalafil 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Tadalafil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 83,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Tadalafil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 167,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Tadalafil 1A Pharma 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 1A Pharma 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 1A Pharma 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 1A Pharma 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 1A Pharma 5 mg, 10 mg, und 20 mg Filmtabletten:
Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil kann bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten:

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

Tadalafil 1A Pharma ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung

- Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 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).

Männer mit Leberfunktionsstörung

- 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).

Männer mit Diabetes

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.

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 PDE-5-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 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).

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).

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.

Herz-Kreislauf

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitationen und Tachykardie, wurden 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.

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 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).

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), müssen 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. Die einmal tägliche Einnahme für die Behandlung von erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Falls Tadalafil verordnet wird, muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

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-Inhibitoren

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

Tadalafil und andere 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. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Tadalafil nicht in solchen Kombinationen einzunehmen.

Tadalafil 1A Pharma 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

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die 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 Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und C_{max} um 22 %.

Ritonavir, ein Protease-Inhibitor (200 mg zweimal täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die Exposition (AUC) gegenüber Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} .

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

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % im Vergleich zu den AUC -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.

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 für eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Antihypertonika untersucht. Es wurden bedeutende Antihypertonika-Klassen geprüft, einschließlich Calciumkanalblocker (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym(ACE)-Hemmer (Enalapril), Betarezeptorenblocker (Metoprolol), Thiaziddiuretika (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, 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). 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; eine ähnliche Erhöhung kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, obwohl die klinischen Auswirkungen unbekannt sind.

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.

Aspirin

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

Antidiabetika

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tadalafil 1A Pharma ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

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

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 Zusammenfassung 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.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	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,	Gesichtsfelddefekt, Schwellung der	Zentrale seröse Chorioretinopathie

		die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Augenlider, konjunktivale 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 , Hyperhydrosis (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.

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

Einzel Dosen von bis zu 500 mg wurden gesunden Probanden und Mehrfachdosen von bis zu 100 mg täglich Patienten 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 selektiver reversibler Inhibitor der zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5).

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 Penisgewebe, 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.

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

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

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der 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 -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.: Mortalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

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.

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

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.

Eine dieser Studien untersuchte die Verbesserung der erektilen Dysfunktion und des benignen Prostatasyndroms bei Patienten mit beiden Erkrankungen. In dieser Studie wurde die Verbesserung anhand des erektilen Dysfunktionsbereichs des IIEF (International Index of Erectile Function) und des Gesamt-IPSS (International Prostate Symptom Score) beurteilt. Der

IIEF und der IPSS waren 6,5 und -6,1 mit Tadalafil 5 mg im Vergleich zu 1,8 und -3,8 bei Placebo. Mit Tadalafil 5 mg lag der durchschnittliche prozentuale Anteil von erfolgreich durchgeführten Geschlechtsverkehrsversuchen bei 71,9% im Vergleich zu 48,3% mit Placebo. Die Verbesserung, die im Gesamt IPSS nach 12 Wochen gesehen wurde, konnte in der open-label Verlängerung einer dieser Studien, in der die Behandlung mit Tadalafil 5 mg bis zu einem Jahr fortgeführt wurde; über diesen Zeitraum erhalten bleiben.

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, 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 eine Freistellung 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 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

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

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen 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 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 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) proportional zur Dosis an. Während einer einmal täglichen Gabe werden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) hatten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was 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.

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. Zur einmal täglichen Anwendung von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Falls Tadalafil einmal täglich verordnet wird, muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen.

Patienten mit Diabetes

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

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)
Natriumstearylumfumarat

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talkum
Eisenoxid gelb (E 172)

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 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten

14x1, 28x1, 84x1 Filmtabletten.

Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten

4x1, 12x1, 24x1, 36x1, 48x1 Filmtabletten.

Tadalafil 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten

2x1, 4x1, 5x1, 8x1, 10x1, 12x1, 24x1, 36x1, 48x1, 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

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137436

Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137439

Tadalafil 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten, Z.Nr.: 137440

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.02.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig