

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil Accord 20 mg Filmtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tadalafil Accord wird angewendet zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

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

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

Bei idiopathischer PAH (IPAH) sowie PAH verbunden mit kollagen-vaskulärer Erkrankung wurde die Wirksamkeit nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern

Normalerweise wird die empfohlene Dosis von 10 mg vor voraussichtlicher sexueller Aktivität unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Bei Patienten bei denen Tadalafil 10 mg nicht die entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 mg und 20 mg ist zur Einnahme vor erwarteter sexueller Aktivität bestimmt und wird nicht für tägliche Anwendung über einen längeren Zeitraum empfohlen.

Pulmonalarterielle Hypertonie

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung hat im Umgang mit PAH.

Dosierung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Männern nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Leberfunktionsstörungen

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion: Für die bedarfsweise Behandlung von erektiler Dysfunktion durch die Anwendung von Tadalafil Accord ist die empfohlene Dosis von Tadalafil 10 mg, einzunehmen unabhängig von den Mahlzeiten vor erwarteter sexueller Aktivität. Es gibt begrenzte Daten über die Sicherheit von Tadalafil bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Class C); falls verschrieben, sollte eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Arzt stattfinden. Es gibt keine verfügbaren Daten über die Verabreichung von Dosierungen höher als 10 mg

von Tadalafil an Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Die tägliche Einnahme von Tadalafil für die Behandlung erektiler Dysfunktion wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, weshalb vor der Verordnung eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko Bewertung durch den verschreibenden Arzt erfolgen muss. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Pulmonalarterielle Hypertonie: Es existieren begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh Klassen A und B) nach Einzeldosen von 10 mg, weshalb eine Anfangsdosis von 20 mg täglich gegebenenfalls in Betracht gezogen werden kann. Vor der Verordnung von Tadalafil sollte vom verschreibenden Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Bewertung durchgeführt werden. Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) waren in die Studien nicht einbezogen, daher wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Männer mit Diabetes

Erwachsene Männer mit erektiler Dysfunktion: Eine Dosisanpassung muss bei Patienten mit Diabetes nicht vorgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Tadalafil Accord bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tadalafil bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang nicht untersucht. Die zurzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Tabletten zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

In klinischen Studien zeigte sich, dass Tadalafil die hypotensive Wirkung von Nitraten erweiterte. Dies resultiert vermutlich aus den kombinierten Effekten von Nitraten und Tadalafil auf den Stickoxid/cGMP-Signalweg zurückzuführen ist. Deshalb ist die Verabreichung von Tadalafil Accord an Patienten, die irgendeine Form von organischem Nitrat verwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Tadalafil Accord darf nicht bei Männern mit Herzkrankheiten - denen auch von sexueller Aktivität abgeraten wird - angewendet werden. Ärzte sollten das potentielle Herzrisiko von sexueller Aktivität bei Patienten mit bereits bestehenden Herzkreislauf-Krankheiten in Betracht ziehen.

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

- Patienten mit Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina oder Angina, die während sexueller Aktivität auftritt,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Klasse 2 oder schwerer nach New York Heart Association in den vorangegangenen 6 Monaten,
- Patienten mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen, Hypotension (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate,

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor einer Behandlung mit Tadalafil Accord

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird. Vor Beginn der Behandlung einer erektilen Dysfunktion sollten die Ärzte den kardiovaskulären Zustand ihrer Patienten in Betracht ziehen, da es ein gewisses Risiko für das Herz in Verbindung mit sexueller Aktivität

gibt. Tadalafil hat gefäßerweiternde Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Abfällen im Blutdruck führen (siehe Abschnitt 5.1) und als solche die hypotensiven Effekte von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

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

Herzkreislauf

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

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

- Patienten mit klinisch signifikanten Erkrankungen der Aorten- und Mitralklappen
- Patienten mit Verengung des Herzbeutels
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linker ventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohenden Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit
- Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck

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

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von

Patienten mit pulmonaler venookklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Da es keine klinischen Daten über die Verabreichung von Tadalafil bei Patienten mit venookklusiver Erkrankung gibt, wird die Verabreichung von Tadalafil an solche Patienten nicht empfohlen. Sollten sich bei der Verabreichung von Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems zeigen, sollte die Möglichkeit einer einhergehenden PVOD in Betracht gezogen werden

Tadalafil hat im gesamten Körper vasodilatorische Eigenschaften, was zu einem vorübergehenden Abfall des Blutdrucks führen kann. Ärzte sollten daher genau prüfen, ob sich solche vasodilatorischen Effekte auf Patienten mit gewissen bestehenden Erkrankungen wie z.B. schwerer linksventrikulärer Obstruktion der Ausflussbahn, Flüssigkeitsmangel, autonomer Hypotonie oder auf Patienten mit Bluthochdruck im Ruhezustand nachteilig auswirken könnten.

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

Sehvermögen

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

Vermindertes Hörvermögen oder plötzlicher Hörverlust

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

unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Wegen der erhöhten Freisetzung von Tadalafil (AUC), begrenzter klinischer Erfahrung und in Ermangelung einer Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse herbeizuführen, wird eine tägliche Einnahme von Tadalafil Accord bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es gibt eine begrenzte Anzahl an klinischen Daten über die Sicherheit einer Einzeldosisgabe von Tadalafil bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Class C). Falls Tadalafil Accord verschrieben wird, sollte eine sorgfältige individuelle Vorteil/Nachteil Evaluation durch den verschreibenden Arzt erfolgen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

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

Tadalafil Accord sollte mit Vorsicht bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis angewendet werden (z.B. Angulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie Krankheit) oder bei Patienten, die Zustände haben, die sie für Priapismus prädisponiert (wie z.B. Sichelzellenanämie, multiple Myeloma oder Leukämie).

Verwendung mit CYP3A4 Induktor oder Inhibitor

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

Tadalafil Accord und andere Behandlungen bei erektiler Dysfunktion.

Die Sicherheit und Effizienz von Kombinationen von Tadalafil und anderen PDE5 Inhibitoren oder andere Behandlungen von erektiler Dysfunktion wurden nicht untersucht. Patienten sollten informiert werden, Tadalafil Accord nicht in solchen Kombinationen einzunehmen.

Prostacyclin und seine Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tadalafil zusammen verabreicht mit Prostacyclin oder seinen Analoga wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Deshalb sollte bei der Verabreichung Vorsicht walten.

Bosentan

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

Lactose

Tadalafil Accord enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tadalafil Accord nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil - wie unten beschrieben - durchgeführt. Bezüglich solcher Wechselwirkungsstudien, wo nur die 10 mg Tadalafil Dosierungen benutzt wurden, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosierungen nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Zytochrom P450 Inhibitoren

Tadalafil wird grundsätzlich durch CYP3A4 metabolisiert. Ein selektiver Inhibitor von CYP3A4, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die Freisetzung von Tadalafil (10 mg) (AUC) um das Zweifache und C_{max} um 15% relativ zu AUC und C_{max} Werten allein für Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die Freisetzung (AUC) von Tadalafil (20 mg) um das Vierfache und C_{max} um 22%. Ritonavir, ein Proteasehemmer (200 mg zweimal täglich), der ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist, erhöhte die Freisetzung (AUC) von Tadalafil (20 mg) um das Zweifache und keiner Änderung bei C_{max}. Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhten die Einzeldosis-Freisetzung (AUC) von Tadalafil (20 mg) um 32% und senkten C_{max} um 30%. Obwohl spezifische Wechselwirkungen nicht untersucht wurden sollten andere Protease Inhibitoren wie z.B. Saquinavir und andere CYP3A4 Inhibitoren wie z.B.

Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft nur mit Vorsicht zeitgleich verabreicht werden, da man von ihnen erwartet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Tadalafil erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Folglich kann sich das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Transporter

Die Rolle von Transportern (z.B. p-Glykoprotein) bei der Disposition von Tadalafil ist nicht bekannt. Deshalb gibt es das Potential von Arzneimittelwechselwirkungen vermittelt durch die Inhibition von Transportern.

P-glycoprotein Substrate (z.B. Digoxin)

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

Zytochrom P450 Induktor

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

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

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte die systemische Freisetzung von Tadalafil (40 mg einmal pro Tag) um 42 % und C_{max} um 27 % nach gleichzeitiger Mehrfachgabe. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits mit Bosentan therapiert wurden, konnte nicht abschließend bewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Freisetzung (AUC und C_{max}) von Bosentan oder seinen Stoffwechselprodukten nicht.

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

Wirkung von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien zeigte sich, dass Tadalafil (5 mg, 10 mg und 20

mg) die hypotensive Wirkung von Nitraten erweiterte. Deshalb ist die Verabreichung von Tadalafil Accord an Patienten, die irgendeine Form von organischem Nitrat verwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Basierend auf den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden tägliche Dosierungen von Tadalafil 20 mg 7 Tage lang sowie 0,4 mg sublinguales Nitroglycerin zu verschiedenen Zeiten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung länger als 24 Stunden und war nicht mehr zu entdecken, nachdem 48 Stunden nach der letzten Dosis Tadalafil vergangen waren. Damit sollten, bei einem Patienten, der irgendeine Dosis von Tadalafil Accord (2,5 mg bis 20 mg) verschrieben bekam, wo Nitrate in einer lebensbedrohenden Situation medizinisch notwendig sind, -wenigstens 48 Stunden nach der letzten Gabe von Tadalafil Accord verstrichen sein bevor die Verabreichung von Nitraten in Betracht gezogen wird. Unter solchen Umständen sollten Nitrate nur unter strenger medizinischer Beobachtung mit geeigneter hämodynamischer Überwachung verabreicht werden.

Anti-hypertensive Mittel (einschließlich Kalziumkanalblocker).

Die gleichzeitige Gabe von Doxazosin (4 mg und 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg täglich und 20 mg als eine Single-Dosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alphablockers auf signifikante Weise. Diese Wirkung dauert mindestens 12 Stunden und kann Symptome auslösen, einschließlich Synkope. Deshalb wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In Wechselwirkungsstudien, die in begrenzter Form an einer Anzahl von gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, wurden diese Effekte mit Alfuzosin oder Tamsulosin nicht gemeldet. Bei Patienten, die mit jeglichen Alphablockern behandelt werden, speziell bei Älteren, sollte jedoch Tadalafil nur vorsichtig angewendet werden. Behandlungen sollten mit einer minimalen Dosierung begonnen und im Verlauf entsprechend korrigiert werden.

In klinisch pharmakologischen Studien wurde das Potential von Tadalafil, die hypotensiven Wirkungen von anti-hypertensiven Arzneimitteln zu verstärken, untersucht. Hauptgruppen von hypertensiven Arzneimitteln wurden untersucht, einschließlich Kalziumkanalblockern (Amlodipin), Angiotensin konvertierende Enzym (ACE) - Inhibitoren (Enalapril), Beta-adrenerge Rezeptorblocker (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluzid) und

Angiotensin II Rezeptorblocker (verschiedene Typen und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Kalziumkanalblocker, Betablocker und/oder Alphablocker). Tadalafil (10 mg mit Ausnahme von Studien mit Angiotensin II Rezeptorblockern und Amlodipin, wo eine 20 mg Dosierung angewandt wurde) hatte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit irgendeiner dieser anderen Gruppen. In einer anderen klinisch pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Probanden, die multiple Antihypertensiva einnehmen, schienen sich die ambulanten Blutdruckveränderungen auf den Grad der Blutdruckkontrolle zu beziehen. Diesbezüglich war die Reduktion bei Probanden mit gut eingestelltem Blutdruck minimal und der ähnlich, die bei gesunden Probanden zu beobachten war. In Probanden, deren Blutdruck nicht kontrolliert wurde, war die Reduktion größer, obgleich diese Reduktion nicht mit den hypotensiven Symptomen bei der Mehrheit der Probanden verbunden war. Bei Patienten, die begleitend antihypertensive Arzneimittel erhielten, kann Tadalafil 20 mg eine Senkung des Blutdrucks bewirken, was im Allgemeinen (mit der Ausnahme des Alphablockers Doxazosin, siehe oben) vernachlässigbar ist und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Analyse der Phase 3 der klinischen Versuchsdaten zeigte keinen Unterschied in Nebenwirkungen in Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnehmen. Patienten sollten jedoch angemessen klinisch beraten werden in Bezug auf mögliche Senkung des Blutdrucks, wenn sie mit antihypertensiven Arzneimitteln behandelt werden.

Riociguat

Vorklinische Studien zeigten einen zusätzlichen systemischen blutdrucksenkenden Effekt, wenn PDE5 Inhibitoren mit Riociguat kombiniert werden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat die hypotensiven Effekte von PDE5 Inhibitoren verstärkt. Es gab keinen Beweis für einen vorteilhaften klinischen Effekt der Kombination in der untersuchten Bevölkerungsgruppe. Begleitende Anwendung von Riociguat mit PDE5 Inhibitoren - einschließlich Tadalafil - ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5-Alpha Reduktase Inhibitoren

In einem klinischen Versuch, der begleitend verabreichtes Tadalafil 5 mg mit Finasterid 5 mg mit einem Placebo plus Finasterid 5 mg zur Linderung von BPH Symptomen verglich,

wurden keine Nebenwirkungen identifiziert. Da jedoch eine formelle Arzneimittelinteraktionsstudie, die die Effekte von Tadalafil und 5-Alpha Reduktase Inhibitoren (5-ARIs) bewertet, nicht ausgeführt wurde, sollte man Vorsicht walten lassen, wenn Tadalafil mit 5-ARIs zusammen verabreicht wird.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)

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

Orale Kontrazeptiva

Bei Kumulationsgleichgewicht erhöhte Tadalafil (40 mg einmal pro Tag) die Ethinylestradiol Freisetzung (AUC) um 26 % und C_{max} um 70 % relativ zum oralen Kontrazeptivum mit Placebo-Verabreichung. Es gab keinen statistisch signifikanten Effekt von Tadalafil auf Levonorgestrel, was vermuten lässt, dass der Effekt auf Ethinylestradiol wegen der Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil entsteht. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unklar.

Terbutalin

Eine ähnliche Erhöhung von AUC und C_{max} wie bei Ethinylestradiol kann bei der oralen Verabreichung von Terbutalin erwartet werden und zwar wahrscheinlich wegen der Hemmung der Sulfatierung im Darm hervorgerufen durch Tadalafil. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unklar.

Alkohol

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

Tadalafil (20 mg) verstärkte die vom Alkohol produzierte Senkung des durchschnittlichen Blutdrucks nicht (0,7g/kg oder ungefähr 180 ml von

40% Alkohol (Wodka) in einem 80 kg schweren Mann), aber bei einigen Testpersonen wurde posturales Schwindelgefühl und orthostatische Hypotension beobachtet. Als Tadalafil mit geringeren Mengen an Alkohol (0,6 g/kg) verabreicht wurde, wurde keine Hypotension beobachtet und das Schwindelgefühl passierte mit ähnlicher Häufigkeit allein auf Alkohol. Der Effekt von Alkohol auf kognitive Funktionen wurde von Tadalafil (10 mg) nicht verstärkt.

Zytochrom P450 metabolisierte Arzneimittel

Es steht nicht zu erwarten, dass Tadalafil klinisch signifikante Inhibition oder Induktion der Clearance von Arzneimitteln, die durch CYP450 Isoformen metabolisiert wurden, verursacht. Studien haben bestätigt, dass Tadalafil CYP450 Isoformen, einschließlich CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 und CYP2C19 weder inhibiert noch induziert.

CYP2C9 Substrate (z.B. R-Warfarin)
Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen signifikanten Effekt auf die Freisetzung (AUC) von Swarfarin oder R-Warfarin- (CYP2C9 Substrat) und Tadalafil rief auch keine Änderung der von Warfarin induzierten Prothrombinzeit hervor.

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

Antidiabetika
Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als eine Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise, auf die Anwendung von Tadalafil Accord während der Schwangerschaft verzichtet werden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil Accord sollte während des Stillens nicht eingenommen werden.

Fertilität

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

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

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

Tadalafil Accord reagieren bevor sie fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Tadalafil bei erektiler Dysfunktion.

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführte Tabelle listet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebo-kontrollierten klinischen Studien auf, (durchgeführt an 8022 Patienten mit Tadalafil und 4422 Patienten mit Placebo) zur täglichen oder bedarfsweisen Behandlung von erektiler Dysfunktion sowie der täglichen Behandlung benigner Prostatahyperplasie. Häufigkeitsangaben nach Konvention: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000) sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Störungen des Immunsystems			
		Überempfindlichkeitsreaktionen	Angioneurotisches Ödem ²
Störungen des zentralen Nervensystems			
	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Schlaganfall ¹ (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken ¹ , Migräne ² , Krampfanfälle ² , vorübergehende Amnesie
Augenerkrankungen			
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen beschrieben als Augenschmerzen	Gesichtsfeldausfall, Anschwellen der Augenlider, Bindehautrötungen, nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ² , Netzhautgefäßverschluss ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
		Tinnitus	Plötzlicher Hörverlust
Herzkrankungen¹			

Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
		Tachykardie, Herzklopfen	Herzinfarkt, instabile Angina pectoris ² , ventrikuläre Arrhythmie ²
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
	Hitzewallungen	Hypotension ³ , Hyperten- sion	
<i>Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen</i>			
	Verstopfte Nase	Dyspnoe, Epistaxis	
<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>			
	Dyspepsie	Abdominalschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gast- rösophagealer Reflux	
<i>Haut- und Unterhautgewebskrankungen</i>			
		Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom ² , ex- foliative Dermatitis ² , Hyperhidrosis (Schwitzen)
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen</i>			
	Rückenschmerzen, Myalgie, Extremitäten- schmerzen		
<i>Nieren- und Harnkanalerkrankungen</i>			
		Hämaturie	
<i>Erkrankungen des Fortpflanzungssystems und der Brust</i>			
		Lang andauernde Erektio- nen	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie
<i>Allgemeine Störungen und Konditionen der Verabreichung</i>			
		Brustschmerz ¹ , Periphere Ödeme, Müdig- keit	Gesichtsschwellungen ² , plötzlicher Herz- tod ^{1,2}

¹ Die meisten Patienten hatten vorher existierende Herzkreislauf Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

² Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die in placebo-kontrollierten klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

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

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

Andere besondere Patientengruppen

Daten von Patienten über 65 Jahre alt, die Tadalafil in klinischen Versuchen entweder für die Behandlung von erektiler Dysfunktion oder der Behandlung von benigner Prostatatyperplasie erhalten, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Versuchen mit Tadalafil 5 mg

zur Einmal-am-Tag Einnahme zur Behandlung von benigner Prostatatyperplasie wurden Schwindelgefühl und Durchfall öfter in Patienten über 75 Jahre berichtet.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in pulmonaler arterieller Hypertension.

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

In der placebokontrollierten Pilotstudie von Tadalafil für die Behandlung von PAH wurde eine Gesamtzahl von 323 Patienten mit Tadalafil behandelt mit Dosierungen von 2,5 mg bis 40 mg einmal täglich; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Insgesamt war die Häufigkeit von Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). 357 Patienten, die die Pilotstudie abgeschlossen hatten, traten im

Anschluss in eine fortlaufende Langzeitstudie ein. Es wurden Tagesdosen von 20 und 40 mg untersucht.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Schätzung der Häufigkeit: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Nicht bekannt ¹
<i>Störungen des Immunsystems</i>				
	Überempfindlichkeitsreaktion ⁵			Angioneurotisches Ödem
<i>Störungen des zentralen Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen ⁶	Synkope, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , Vorübergehende Amnesie ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagischer Vorfälle)
<i>Augenerkrankungen</i>				
	verschwommene Sicht			Nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Retinale vaskuläre Okklusion, Gesichtsfelddefekt
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus		Plötzlicher Hörverlust
<i>Herzkrankungen</i>				
	Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, Ventrikuläre Arrhythmie, Myokard infarkt ²
<i>Gefäßkrankungen</i>				
Hitzewallungen	Hypotonie	Hypertension		
<i>Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen</i>				
Nasopharyngitis (einschließlich nasale Kongestion, Sinus kongestion und Rhinitis)	Epistaxis			
<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>				
Übelkeit Dyspepsie (einschließlich Unterleibschmerzen/Unbehagen ³)	Erbrechen Gastroösophagealer Reflux			
<i>Haut- und Unterhautgewebskrankungen</i>				
	Hautausschlag	Nesselsucht ⁵ , Hyperhidrose (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson Syndrom Exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
Myalgie Rückenschmerzen Schmerzen der Extremitäten (einschließlich Beschwerden der Gliedmaßen)				
<i>Nieren- und Harnkanalerkrankungen</i>				
		Hämaturie		
<i>Erkrankungen des Fortpflanzungsystems und der Brust</i>				
	Erhöhte uterine Blutungen ⁴	Priapismus ⁵ , peniler Hämorrhagie Hämatospermien		Dauerhafte Erektionen
<i>Allgemeine Störungen und Konditionen der Verabreichung</i>				
	Gesichtsödeme Brustschmerz ²			

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

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

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

(4) Klinischer Begriff, nicht im MedDRA gelistet, aufgenommen um Beobachtungen von anormalen/exzessiven Menstruationsblutungen wie z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Hämorrhagie abbilden zu können.

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

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

Melden des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

In Fällen von Überdosis sollten je nach Bedarf die üblichen Unterstützungsmaßnahmen getroffen werden. Hämodialyse trägt nur geringfügig zur Tadalafil-Elimination bei.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion,
ATC Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

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

Erektile Dysfunktion

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

Pulmonalarterielle Hypertonie

Pulmonalarterielle Hypertonie ist verbunden mit der verzögerten Freisetzung von Stickoxid durch das vaskuläre Endothelium und folglich Senkung von cGMP Konzentrationen innerhalb des pulmonalvaskulären glatten Muskels. PDE5 ist die vorherrschende Phosphodiesterase in den pulmonalen Gefäßen. PDE5-Inhibition durch Tadalafil erhöht die Konzentrationen von cGMP - dies entkrampft die pulmonalvaskulären glatten Muskelzellen und führt zur Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbetts.

Pharmakodynamische Effekte

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

anderen Organen gefunden werden. Tadalafil wirkt > 10000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und Blutgefäßen gefunden wird.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erektile Dysfunktion

3 klinische Studien wurden mit 1054 Patienten unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion und der Fähigkeit, bis zu 36 Stunden nach der Einnahme erfolgreich Geschlechtsverkehr zu haben, sowie die Fähigkeit der Patienten, Erektionen für erfolgreichen Geschlechtsverkehr zu bekommen und aufrecht zu erhalten und zwar verglichen mit dem Placebo bereits 16 Minuten nach der Einnahme.

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

In einer 12- Wochen dauernden Studie mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion nach Rückenmarksverletzungen ver-

besserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion, was zu einem Mittelwert von 48 % erfolgreichen Versuchen pro Testperson bei Patienten führte, die mit Tadalafil 10 mg und 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) behandelt wurden verglichen mit 17 % mit Placebo.

Wirksamkeit bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH).

Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie wurde mit 405 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie durchgeführt. Die erlaubte Hintergrund Therapie schloss Bosentan mit ein (stabil-gehaltene Dosis von bis zu 125 mg zweimal täglich) und langfristige Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff. Mehr als die Hälfte (53,3 %) der Patienten in der Studie erhielten eine begleitende Therapie mit Bosentan.

Patienten wurden randomisiert zu einer der 5 Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) zugeordnet. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter PAH, die idiopathisch war, verbunden mit Kollagen-Krankheit, verbunden mit der Einnahme von Appetitzüglern, verbunden mit HIV Infektion, einhergehend mit einem Atriumseptumdefekt oder mit chirurgischer Reparatur eines kongenitalen systemisch-zu-pulmonalen Shunt für wenigstens 1 Jahr (z.B. ventrikulärer Vorhofdefekt, Patent Ductus arteriosus). Das Durchschnittsalter von allen Patienten war 54 Jahre (Bereich von 14 bis 90 Jahre) wobei die Mehrheit der Patienten kaukasischer Abstammung war, bei Männern 80,5 % und bei Frauen 78,3 %. Ätiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) war hauptsächlich idiopathische PAH (61,0 %) und verbunden mit kollagen-vaskulärer Erkrankung (23,5 %). Bei der Mehrheit der Patienten lag eine Einstufung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Funktionsklasse III (65,2 %) oder II (32,1 %) vor. Der Mittelwert bei der Ausgangsuntersuchung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) lag bei 343,6 Metern.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Änderung zur Ausgangsuntersuchung der Sechs-Minuten-Gehstrecke in Woche 16 (6MWD). Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Protokoll definierte Signifikanzlevel mit einem placebobereinigten mittleren Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p=0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 33 Meter, 95 % CI: 15,2, 50,3). Die

Verbesserung der Gehstrecke zeigte sich ab Woche 8 der Behandlung. Signifikante Verbesserung ($p<0,01$) in 6MWD wurde ab Woche 12 gezeigt, als die Patienten gebeten wurden, die Einnahme des Arzneimittels der Studie zu verzögern, um einen Tiefpunkt der aktiven Substanzkonzentrationen zu reflektieren. Ergebnisse waren allgemein konsistent in Untergruppen nach Alter, Geschlecht, PAH Ätiologie und Ausgangswert WHO Funktionelle Klasse und 6MWD. Der placebobereinigte Durchschnittsanstieg in 6MWD war 17 Meter ($p=0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 23 Meter, 95 % CI: -2,4, 47,8) bei solchen Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zum begleitenden Bosentan ($n=39$) erhielten, und betrug 39 Meter ($p<0,01$, 95 % CI: 13,0, 66,0; vorab festgelegte Hodges-Lehman Methode) (Durchschnitt 44 Meter, 95 % CI: 19,7, 69,0) bei Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhielten ($n=37$).

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

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wurde eine einzige Studie durchgeführt. Ein Wirksamkeitsnachweis konnte nicht erbracht werden. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zu Tadalafil wurde unter Einschluss von 331 Jungen mit DMD im Alter von 7-14 Jahren durchgeführt, die gleichzeitig eine Corticosteroid-Therapie erhielten. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige Doppelblindphase, während der die Patienten in täglich Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keine Wirksamkeit bezüglich der Verlangsamung in der Verschlechterung des Gehvermögens, gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6-minute walk distance, 6MWD) als primärem Endpunkt: Die mittlere Änderung der kleinsten Quadrate im 6MWD betrug nach 48 Wo-

chen -51,0 Meter (m) in der Placebogruppe, verglichen mit -64,7 m in der mit Tadalafil 0,3 mg/kg behandelten Gruppe ($p = 0,307$) und -59,1 m in der mit Tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$) behandelten Gruppe. Darüber hinaus ergaben die in dieser Studie durchgeführten Sekundäranalysen keinen Hinweis auf Wirksamkeit. Die Sicherheitsergebnisse dieser Studie deckten sich generell mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und mit den Nebenwirkungen, die bei einer mit Corticosteroiden behandelten pädiatrischen DMD-Population erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Freistellung von der Verpflichtung gewährt, die Ergebnisse von Studien in allen pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion und in einer oder mehr pädiatrischen Altersgruppen bei der Behandlung von pulmonalarterieller Hypertonie einzureichen. Siehe Abschnitt 4.2 für Information über Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Anwendung leicht resorbiert und die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach einer durchschnittlichen Zeit von 2 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Verabreichung wurde nicht bestimmt.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

Über einen Dosierungsbereich von 2,5 bis 20 mg erhöht sich bei gesunden Probanden die Freisetzung (AUC) proportional mit der Dosis. Zwischen 20 mg und 40 mg wurde ein geringerer als proportionaler Anstieg bei der Exposure observiert. Während einer Dosierung von Tadalafil 20 mg und 40 mg werden steady-state Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht, und Freisetzung ist ungefähr das 1,5fache von dem nach Einzeldosis.

Population Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Testpersonen

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Leberfunktionsstörungen

Die Freisetzung (AUC) von Tadalafil bei Probanden mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) ist vergleichbar mit der bei gesunden Probanden, wenn eine Dosis von 10 mg verabreicht wird. Es gibt begrenzte klinische Daten über die Sicherheit von Tadalafil in Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Es liegen keine Daten zur einmal täglichen Einnahme von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Vor der Verordnung von Tadalafil zur täglichen Einnahme sollte deshalb vom verschreibenden Arzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Patienten mit Diabetes

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

Rasse

Pharmakokinetische Studien umfassten Testpersonen und Patienten aus verschiedenen ethnischen Gruppen

und bei der typischen Freisetzung von Tadalafil wurden keine Unterschiede festgestellt. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Testpersonen wurden nach Einzel- und Mehrfachgabe von Tadalafil keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Freisetzung beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren als Menschen nach einer 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Opadry II 32K520007 yellow
 bestehend aus:
 Lactose-Monohydrat
 Hypromellose (15 cps)
 Titandioxid
 Triacetin
 Talkum
 Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVC/PE/PVdC klaren Aluminiumblisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 oder 60 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
 Sage House, 319 Pinner Road
 North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

94823.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

06/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.