ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil Aristo 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 63 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, ovale, oben und unten gewölbte Filmtabletten von 8,70 x 4,50 mm mit einer Bruchkerbe auf einer und der Prägung „T 5“ auf der anderen Seite. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms bei erwachsenen Männern.

Tadalafil Aristo 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. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.
Bei Patienten, bei denen sich nach Einnahme von 10 mg Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme muss mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

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

Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von Tadalafil Aristo erwarten (z. B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von Tadalafil Aristo in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

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

Die Angemessenheit der täglichen Dosierung muss bei kontinuierlicher Anwendung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Benignes Prostatasyndrom bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg und muss etwa zur gleichen Zeit, unabhängig von den Mahlzeiten, täglich eingenommen werden. Für erwachsene Männer, die sowohl wegen eines benignen Prostatasyndroms als auch auf Grund einer erektilen Dysfunktion behandelt werden, beträgt die empfohlene Dosis ebenfalls 5 mg und muss etwa zur gleichen Zeit täglich eingenommen werden. Patienten, die Tadalafil 5 mg zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht vertragen, müssen eine alternative Behandlung in Erwägung ziehen, da die Wirksamkeit von Tadalafil 2,5 mg zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht gezeigt 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 ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis für die Anwendung nach Bedarf.

Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 mg bzw. 5 mg Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung
Zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion mit Tadalafil Aristo nach Bedarf beträgt die empfohlene Dosis 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil Aristo bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung muss der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen höher als 10 mg Tadalafil vor.

Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil Aristo zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion und eines benignen Prostatasyndroms wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb muss vor einer Verordnung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Männer mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

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

Art und Dauer der Anwendung
Tadalafil Aristo ist verfügbar als 5 mg, 10 mg und 20 mg Filmtabletten 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 Anwendung von Tadalafil Aristo bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen Tadalafil Aristo nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen und daher ist die Anwendung von Tadalafil kontraindiziert:
- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Tadalafil Aristo kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Tadalafil Aristo
Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung müssen durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion oder eine benigne Prostatahyperplasie zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn jedweder Behandlung der erektilen Dysfunktion muss der Arzt den kardiovaskulären Status des 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 den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Bevor mit der Einnahme von Tadalafil zur Behandlung eines benignen Prostatasyndroms begonnen wird, müssen die Patienten sorgfältig untersucht werden, um ein Prostatakarzinom auszuschließen und um ihren kardiovaskulären Zustand zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion muss die Bestimmung möglicher zugrundeliegender Ursachen einschließen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen. Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Herz-Kreislauf
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitation und Tachykardie wurden aus klinischen Studien und/oder spontan nach Markteinführung berichtet. Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Allerdings ist es nicht möglich, mit Gewissheit festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, mit Tadalafil, mit der sexuellen Aktivität oder einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil eine Blutdrucksenkung induzieren. Wenn eine tägliche Anwendung von 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 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 PDE5-Hemmern 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 Gesichtsfelds Tadalafil Aristo absetzen 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 erhöhter Bioverfügbarkeit (AUC) von 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 Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Deshalb muss vor einer Verordnung von Tadalafil der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis
Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, müssen angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil Aristo darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora Cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren
Wenn Tadalafil an Patienten 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 Aristo und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion
Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie Tadalafil Aristo nicht in solchen Kombinationen einnehmen dürfen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie im Folgenden erläutert, wurden Interaktionsstudien mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil durchgeführt. Bezüglich solcher Interaktionsstudien, bei denen nur die 10 mg Tadalafil Dosierung verwendet wurde, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosierungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren
Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC von 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 AUC von Tadalafil (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22 %. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2 x 200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig

unveränderter C_{max}. Obwohl die spezifischen 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 den Tadalafil-Plasmaspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

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

Cytochrom P450 Induktoren
Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil.

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 Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (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-Gabe nicht mehr nachweisbar. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, müssen daher bei einem Patienten, der Tadalafil (2,5 mg – 20 mg) erhält, mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen wird. Nitrate dürfen in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung mit einer angemessenen hämodynamischen Kontrolle gegeben werden.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)
Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch muss bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen müssen mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante

Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei 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 dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch müssen Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

Riociguat
Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren
In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher muss man bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs vorsichtig sein.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)
In einer klinisch-pharmakologischen Studie zeigte sich bei der Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute). Obwohl dieser Effekt geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, muss er bei gemeinsamer 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
Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde dabei so verabreicht, dass die Alkohol-Absorption maximiert war (keine Nahrungsaufnahme seit dem vorangegangenen Abend bis 2 Stunden nach der Alkohol-Gabe). Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40 %iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde

Schwindel nach dem Aufrichten 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. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden
Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil eine klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance solcher Arzneimittel 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 Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure
Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

Antidiabetika
Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tadalafil Aristo ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Schwangerschaft
Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme muss vorzugsweise auf die Anwendung von Tadalafil Aristo 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 Aristo darf während der Stillzeit 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 Aristo hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, müssen Patienten wissen, wie sie auf Tadalafil Aristo 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 eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten Tadalafil-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von Tadalafil berichtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebo-kontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8022 Tadalafil-Patienten und 4422 Placebo-Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-keitsreaktionen	Angioödem[2]	
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall[1] (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken[1], Migräne[2], Krampfanfälle[2], vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)	
Augenerkrankungen				

		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Gesichtsfeld-ausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuro-pathie (NAION) [2], Augenvenen-verschluss[2]	Zentrale seröse Chorioretino-pathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit	
Herzerkrankungen[1]				
		Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris[2], ventrikuläre Arrhythmien[2]	
Gefäßerkrankungen				
	Hautrötung	Hypotonie[3], Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Dyspepsie,	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
		Hautausschlag,	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom[2], exfoliative Dermatitis[2], Hyperhidrosis (Schwitzen)	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Rücken-schmerzen, Muskel-schmerzen, Schmerzen in den Extremitäten			

Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		Lang andauernde Erektionen	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Brustschmerz[1], Periphere Ödeme, Müdigkeit	Gesichtsödem[2], plötzlicher Herztod[1, 2]	

(1) Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).
(2) Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebo-kontrollierten Studien beobachtet wurden.
(3) Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen
Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

Andere besondere Patientengruppen
Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 10 / 20 mg bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5 mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren 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

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunden Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten gegeben. Die unerwünschten Ereignisse waren denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden. Im Fall einer Überdosierung müssen je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus Cavernosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penisgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. In der Behandlung der erektilen Dysfunktion zeigt Tadalafil ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Die Wirkung einer PDE5-Hemmung auf die cGMP-Konzentration im Corpus Cavernosum wird auch in der glatten Muskulatur der Prostata, der Blase und den versorgenden Blutgefäßen beobachtet. Die daraus resultierende vaskuläre Entspannung erhöht die Durchblutung, dies könnte der Wirkmechanismus sein, der zu einer Reduktion des benignen Prostatasyndroms führt. Diese vaskulären Effekte könnten durch eine Aktivitätshemmung der afferenten Nerven der Blase und durch eine Entspannung der glatten Muskulatur der Prostata und der Blase unterstützt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen
In vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000--fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 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.: Motilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Erektile Dysfunktion
Zu Tadalafil nach Bedarf wurden drei klinische Studien mit 1054 Patienten unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr 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.

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 die erfolgreichen Versuche pro Patient im Mittel auf 48 % im Vergleich zu 17 % unter Placebo.

Zur Evaluierung der einmal täglichen Einnahme von Tadalafil wurden anfänglich 3 klinische Studien in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg an 853 Patienten durchgeführt. Die Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit (im Alter von 21 – 82 Jahren) litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und Ausprägung (leicht, mäßig, schwer). In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr pro Person 57 und 67 % mit Tadalafil 5 mg und 50 % mit Tadalafil 2,5 mg im Vergleich zu 31 und 37 % mit Placebo. In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion als Folge eines Diabetes betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche Geschlechtsverkehr auszuüben, pro Person 41 und 46 % mit Tadalafil 5 mg bzw. 2,5 mg im Vergleich zu 28 % mit Placebo. Die meisten Patienten in diesen 3 Studien hatten auf eine vorangegangene PDE5-Inhibitor-Therapie nach Bedarf angesprochen. In einer weiteren Studie wurden 217 Patienten, die noch keine PDE5-Inhibitoren erhalten hatten, auf Tadalafil 5 mg einmal täglich bzw. Placebo randomisiert. Die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr betrug pro Person 68 % für Tadalafil-Patienten im Vergleich zu 52 % für Placebo-Patienten.

Benignes Prostatasyndrom
Tadalafil wurde bei Männern mit einem benignen Prostatasyndrom in 4 klinischen Studien über einen Zeitraum von 12 Wochen mit über 1500 Patienten untersucht. In diesen vier Studien war die Verbesserung des Gesamt IPSS (International Prostate Symptom Score) mit Tadalafil 5 mg -4,8; -5,6; -6,1 und -6.3 im Vergleich zu Placebo mit -2,2; -3,6; -3,8 und -4,2. Die Verbesserung des Gesamt IPSS (International Prostate Symptom Score) trat frühestens nach 1 Woche auf. In der Studie, die auch Tamsulosin 0,4 mg als einen aktiven Vergleichsarm führte, war die Verbesserung der Gesamtpunktzahl des IPSS (International Prostate Symptom Score) mit Tadalafil 5 mg, Tamsulosin und Placebo jeweils entsprechend: -6,3; -5,7 und -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 Geschlechtsverkehrversuchen 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, placebokontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, *6 minute walk distance*): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS = least squares) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg (p = 0,307) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg (p = 0,538). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (AEs, *adverse events*), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der 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 meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.
Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann Tadalafil unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat 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 beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.
Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

Biotransformation
Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher 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 hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (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 den Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis.

Eine Steady State Plasmakonzentration wird bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer
Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung
In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41 % erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörung
Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher muss vor der Verordnung von Tadalafil in der einmal täglichen Dosierung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen.

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

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 3,7-18,6] 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,
niedrig-substituierte Hydroxypropylcellulose,
mikrokristalline Cellulose,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Hydroxypropylmethylcellulose,
Lactose-Monohydrat,
Titandioxid (E171),
Triacetin,
gelbes Eisenoxid (E172),
Talkum.

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

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen in Faltschachteln mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 oder 100 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 137782

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

10/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig