



Tadalafil Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tadalafil

Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E172), Natriumdodecylsulfat, Hydroxypropylcellulose (E463), mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Überzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titaniumdioxid (E171), gelbes Eisenoxid (E 172), Triacetin, Talkum.

Gesamt-Natriumgehalt: max. 0.178 mg (Tadalafil Devatis 5 mg), 0.355 mg (Tadalafil Devatis 10 mg) oder 0.710 mg (Tadalafil Devatis 20 mg)

Gesamt-Lactosegehalt: 63.15 mg (Tadalafil Devatis 5 mg), 126.3 mg (Tadalafil Devatis 10 mg oder 252.6 mg (Tadalafil Devatis 20 mg).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 5 mg, 10 mg und 20 mg

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erektile Dysfunktion

Tadalafil Devatis kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Therapie der funktionellen Symptome einer benignen Prostatahyperplasie.

Tadalafil Devatis ist nicht für die Anwendung bei Frauen geeignet.

Dosierung/Anwendung

Anwendung bei erwachsenen Männern

Tadalafil Devatis darf nicht mehr als einmal pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Erektile Dysfunktion

Filmtabletten zu 10 und 20 mg:

Tadalafil Devatis 10 und 20 mg Filmtabletten sind zur bedarfsweisen Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität vorgesehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg und soll nur vor einer erwarteten sexuellen Aktivität eingenommen werden. Tadalafil Devatis kann zwischen 30 Minuten und bis zu 36 Stunden vor der sexuellen Aktivität eingenommen werden.

Bei Patienten, bei welchen Tadalafil Devatis 10 mg keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Das optimale Zeitfenster und die optimale Dosis müssen individuell ermittelt werden.

Die Maximaldosis ist 20 mg täglich. Die tägliche Einnahme von 10 und 20 mg über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Die Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten.

Filmtabletten zu 5 mg:

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

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 2,5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Diese Dosierung kann mit Tadalafil Devatis nicht umgesetzt werden. Die Dosierungsempfehlung ist mit anderen in der Schweiz zugelassenen und verfügbaren Präparaten mit dem Wirkstoff Tadalafil umzusetzen. Bei ungenügender Wirksamkeit kann die Dosis auf maximal 5 mg pro Tag erhöht werden.

Die Angemessenheit der täglichen Dosierung sollte bei kontinuierlicher Anwendung in regelmässigen Abständen überprüft werden.

Die Erfahrung mit der täglichen Dosierung beträgt bisher maximal 1 Jahr.

Benigne Prostatahyperplasie

Filmtabletten zu 5 mg:

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg einmal täglich, jeweils etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen. Bei Patienten, die nicht tolerierbare unerwünschte Wirkungen feststellen, kann eine Reduzierung der Dosis auf 2.5 mg* in Erwägung gezogen werden. Eine Maximaldosis von 5 mg darf bei täglicher Anwendung nicht überschritten werden.

Bei Patienten, welche sowohl eine benigne Prostatahyperplasie als auch eine erektile Dysfunktion aufweisen und die mit 5 mg Tadalafil / Tag behandelt werden, darf keine zusätzliche Anwendung von Tadalafil auf Bedarfsbasis erfolgen.

* Die Dosierung 2.5 mg kann mit Tadalafil Devatis nicht umgesetzt werden. Die Dosierungsempfehlung ist mit anderen in der Schweiz zugelassenen und verfügbaren Präparaten mit dem Wirkstoff Tadalafil umzusetzen.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und Jugendliche

Tadalafil Devatis darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Eine Dosiserhöhung auf 20 mg sollte nur unter Vorsicht vorgenommen werden. Die Erfahrung mit Patienten über 75 Jahren ist sehr begrenzt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit milden Nierenfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Eine Dosiserhöhung auf 20 mg sollte nur unter Vorsicht vorgenommen werden. Für Patienten mit mässiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die maximale Dosis (siehe "Pharmakokinetik" sowie "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Die tägliche Anwendung von Tadalafil (2.5 oder 5 mg) wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei schwerer Leberinsuffizienz darf Tadalafil Devatis nicht angewendet werden (vgl. "Kontraindikationen"). Bei Patienten mit leichter und mässiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh A und B) beträgt die empfohlene Dosis bei bedarfsweiser Einnahme zur Therapie der erektilen Dysfunktion Tadalafil Devatis 10 mg nach Bedarf.

Die tägliche Anwendung von Tadalafil Devatis zur Therapie der erektilen Dysfunktion oder zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die tägliche Anwendung wird daher bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kontraindikationen

Tadalafil Devatis darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tadalafil oder einen der Hilfsstoffe nicht angewendet werden.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten bzw. anderen NO-Donoren verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten bzw. anderen NO-Donoren und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Folglich ist Tadalafil Devatis bei Patienten, die organische Nitrate in irgendeiner Form anwenden, kontraindiziert (siehe "Interaktionen"). Ebenso ist eine Komedikation mit Molsidomin kontraindiziert.

Die Patienten müssen auch klar und deutlich darüber informiert werden, dass sie auf keinen Fall illegal gekaufte Nitrate, sogenannte "Poppers" (Amylnitrit), oder andere Nitrate während der Behandlung mit Tadalafil Devatis anwenden dürfen.

Tadalafil Devatis darf aufgrund einer additiven hypotonen Wirkung nicht mit Stimulatoren der Guanylatcyclase (wie z.B. Riociguat) kombiniert werden.

Tadalafil Devatis ist bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert.

Sexuelle Aktivität birgt für Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung ein potenzielles Risiko. Daher wird bei Männern, die an einer schweren Herzerkrankung leiden und denen daher von sexueller Aktivität abgeraten wird, eine Behandlung mit Tadalafil Devatis nicht empfohlen. Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen:

- 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 (NYHA II oder höher) 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

Tadalafil ist bei Patienten mit Sehverlust auf einem Auge aufgrund einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) kontraindiziert, unabhängig davon, ob dieses Ereignis mit einer vorherigen Exposition gegenüber einem PDE5-Hemmer in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt: "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Tadalafil ist bei Patienten mit degenerativen erblichen Erkrankungen der Netzhaut (z.B. Retinitis pigmentosa) kontraindiziert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion sollte die Bestimmung möglicher zugrundeliegender Ursachen einschliessen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen.

Vor Beginn der Therapie einer benignen Prostatahyperplasie mit Tadalafil sollten differentialdiagnostisch andere Ursachen der Beschwerden sowie insbesondere ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Vor Therapiebeginn sowie in regelmässigen Abständen während der Therapie sollte der Patient rektal digital untersucht und ggf. das Prostata-spezifische Antigen (PSA) bestimmt werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Vor Beginn jeder Behandlung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status des Patienten erheben, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko verbunden ist. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschliesslich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Brustschmerz, Tachykardie oder Palpitationen 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 im ursächlichen Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, mit Tadalafil, mit der sexuellen Aktivität oder einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er von weiterer sexueller Aktivität absehen und seinen Arzt informieren soll, falls während sexueller Aktivität Thoraxschmerzen auftreten.

Tadalafil hat gefässerweiternde Eigenschaften, die eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung bewirken (siehe "Eigenschaften/Wirkungen") und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe "Kontraindikationen").

Stimulatoren der Guanylatcyclase (wie Riociguat) bewirken ebenso wie PDE5-Inhibitoren Veränderungen des intrazellulären cGMP. Trotz unterschiedlichen Wirkmechanismus wirken beide Substanzklassen vasodilatatorisch. Wenn bei Kombination beider Wirkprinzipien der cGMP-Spiegel ansteigt, ist ein additiver Effekt auf den systemischen Blutdruck mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische Hypotonie zu erwarten (siehe auch "Interaktionen"). Tadalafil Devatis darf daher nicht zusammen mit Stimulatoren der Guanylatcyclase angewendet werden (siehe "Kontraindikationen").

Bei Patienten, die Alpha1-Rezeptorblocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe "Interaktionen"). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es existieren begrenzte 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 wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht und wird bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberfunktionsstörung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Niereninsuffizienz

Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Verträglichkeit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin Clearance ≤ 30 ml/Min.).

Aufgrund einer erhöhten Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu steigern, wird die tägliche Gabe von Tadalafil Devatis bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Okuläre Risiken

Eine gross angelegte epidemiologische Studie hat Hinweise auf ein erhöhtes Risiko einer Netzhautablösung bei regelmässiger Anwendung von PDE5-Hemmern gefunden.

In zwei grossen epidemiologischen Studien (mit case-crossover-Design) wurde das Risiko für eine NAION jeweils innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach der Einnahme bei Patienten mit bedarfsweiser Anwendung von PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) untersucht. Beide Studien fanden in diesem Zeitraum (bei Tadalafil entspricht dies knapp 4 Tagen) eine Verdopplung des Risikos. Auch aus der Marktüberwachung von Tadalafil wurden Fälle eines NAION gemeldet. Eine NAION stellt ein seltenes Ereignis dar. In der Allgemeinbevölkerung wird ihre Häufigkeit bei Männern ≥ 50 Jahre auf 2,5 – 11,8 Fälle pro 100.000 Männer pro Jahr geschätzt. Die o.g. Studie schätzte, dass bei Männern, welche einen PDE5-Inhibitor wöchentlich zur Therapie einer erektilen Dysfunktion anwenden, mit 3 zusätzlichen Fällen pro 100.000 Männer pro Jahr gerechnet werden muss.

Eine NAION geht mit einer Verminderung der Sehkraft, unter Umständen bis zum permanenten Verlust des Sehvermögens, einher. Die Möglichkeit eines NAION ist daher bei der Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen, insbesondere bei Patienten, welche weitere Risikofaktoren für ein NAION aufweisen. Hierzu gehören Alter über 50 Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen und Koronarangiopathien sowie eine geringe Cup/Disc-Ratio ("crowded disc"). Bei Auftreten entsprechender Sehstörungen sollte ein NAION in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, bei Auftreten eines plötzlichen Sehverlusts auf einem oder beiden Augen alle PDE5-Hemmer, einschliesslich Tadalafil Devatis, sofort abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Ärzte sollten ihre Patienten auch darüber aufklären, dass Personen, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ein erhöhtes NAION-Risiko aufweisen.

Hörminderung

Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, die von Tinnitus begleitet sein kann, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von PDE5-Inhibitoren berichtet. Der Patient muss aufgefordert werden, im Falle plötzlicher Schwerhörigkeit oder Taubheit die Einnahme von Tadalafil zu beenden und umgehend medizinischen Rat zu suchen.

Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren

Wenn Tadalafil Devatis 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 mit diesen Arzneimitteln beobachtet wurde (siehe "Interaktionen").

Priapismus

Im Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Inhibitoren wurde über Priapismus berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, wird geraten, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird ein Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penissgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil Devatis soll bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) oder bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z.B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Peyronie-Krankheit) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Vorsichtsmassnahmen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5 Inhibitoren oder Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung solcher Kombinationen nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil Devatis bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen oder anderen neurologischen Erkrankungen wirksam ist.

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

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

Interaktionen

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.

Pharmakokinetische Interaktionen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tadalafil

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Der selektive CYP3A4-Hemmer Ketoconazol erhöhte in einer Dosierung von 200 mg die AUC von Tadalafil um das 2-fache und die C_{max} um 15%. Bei einer Dosierung von 400 mg Ketoconazol stieg die AUC von Tadalafil um das 4-fache und die C_{max} um 22%.

Ritonavir erhöhte die Tadalafil-AUC um das 2-fache, während die C_{max} unverändert blieb.

Andere Proteasehemmer (z.B. Saquinavir) sowie sonstige mässige bis starke CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol oder Grapefruitsaft sollten nur mit Vorsicht gleichzeitig eingenommen werden, da zu erwarten ist, dass sie die Plasmakonzentrationen von Tadalafil ebenfalls erhöhen.

Wird Tadalafil Devatis zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren eingenommen, darf die Dosis bei täglicher Einnahme max. $1 \times 2,5$ mg* betragen, bei Anwendung nach Bedarf max. 10 mg.

* Die Dosierung 2.5 mg kann mit Tadalafil Devatis nicht umgesetzt werden. Die Dosierungsempfehlung ist mit anderen in der Schweiz zugelassenen und verfügbaren Präparaten mit dem Wirkstoff Tadalafil umzusetzen.

CYP3A4-Induktoren

Die AUC von Tadalafil wurde bei gleichzeitiger Gabe mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin um 88% reduziert. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe anderer CYP3A4-Induktoren die Tadalafil-Plasmaspiegel ebenfalls erniedrigt.

Arzneimittel mit Einfluss auf den Magen-pH

Die gleichzeitige Gabe eines Antacidums (Magnesiumhydroxid / Aluminiumhydroxid) mit Tadalafil beeinflusste die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil nicht.

Ein durch den H₂-Antagonisten Nizatidin induzierter Anstieg des Magen-pH-Werts hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tadalafil.

Wirkungen von Tadalafil auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Tadalafil ist weder ein Inhibitor noch ein Induktor von CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 und CYP2C9. Eine Beeinflussung der Clearance von Arzneimitteln, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, ist deshalb nicht zu erwarten.

Tadalafil zeigt keine klinisch relevante Wirkung auf Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Theophyllin, einem CYP1A2-Substrat.

Antikoagulantien

Tadalafil hat weder eine klinisch relevante Wirkung auf die AUC von S- und R-Warfarin (CYP2C9-Substrat) noch einen Einfluss auf die mittels Warfarin eingestellte Prothrombinzeit. Zu Acenocoumarol und Phenprocoumon liegen keine entsprechenden Daten vor.

Alkohol

Die Alkoholkonzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,08%) wurden durch Verabreichung von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Des Weiteren wurden 3 Stunden nach der Verabreichung zusammen mit Alkohol keine Veränderungen der Tadalafil-Konzentrationen beobachtet.

Pharmakodynamische Interaktionen

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5 mg, 10 mg und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten bzw. anderen NO-Donoren verstärkt. Daher ist die Gabe von Tadalafil Devatis bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form bzw. andere NO-Donoren anwenden (siehe "Kontraindikationen").

In einer klinischen Studie wurde 150 Personen, die 7 Tage lang täglich 20 mg Tadalafil erhielten, zu verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten Tadalafil-Dosis 0,4 mg Nitroglycerin sublingual verabreicht. Wenn die sublinguale Einnahme von Nitroglycerin innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Tadalafil erfolgte, kam es zu einer Verstärkung der hypotensiven Wirkung. Diese Interaktion war nicht mehr nachweisbar, wenn seit der letzten Tadalafil-Dosis 48 Stunden vergangen waren. Wenn bei einem Patienten, dem Tadalafil Devatis verschrieben wurde, die Verabreichung von Nitrat in einer lebensbedrohlichen Situation als medizinisch notwendig erachtet wird, sollten mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil Devatis-Dosis vergangen sein, bevor die Nitrat-Verabreichung in Betracht gezogen wird. Unter diesen Umständen sollte eine Nitrat-Verabreichung nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit angemessenem hämodynamischem Monitoring erfolgen.

Stimulatoren der Guanylatcyclase

In Tiermodellen wurde eine additive Wirkung auf den Blutdruck beobachtet, wenn Riociguat, ein Stimulator der Guanylatcyclase, mit PDE5-Inhibitoren (Sildenafil und Vardenafil) kombiniert wurde. Unter höheren Dosen traten in manchen Fällen überadditive Effekte auf den systemischen Blutdruck auf. Eine vergleichbare Interaktion auch mit Tadalafil ist zu erwarten. Tadalafil Devatis darf daher nicht zusammen mit Stimulatoren der Guanylatcyclase angewendet werden (siehe "Kontraindikationen").

Antihypertensiva

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde geprüft, welches Potenzial Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Die wichtigsten Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschliesslich Calciumkanalblockern (Amlodipin), Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmern (Enalapril), Betablockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazid) und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern. Tadalafil in Dosen bis 10 mg zeigte keine klinisch relevante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. Tadalafil (20 mg) wurde in Kombination mit bis zu vier Antihypertensiva-Klassen untersucht. Trotzdem sollten Patienten, welche mit Antihypertensiva behandelt werden, darauf hingewiesen werden, dass Tadalafil Devatis deren blutdrucksenkende Wirkung verstärken könnte.

Alpha-Blocker

In einer weiteren Studie wurde darüber hinaus der Einfluss von Tadalafil (20 mg als Einzeldosis bzw. 5 mg als tägliche Dosis) auf die blutdrucksenkende Wirkung des Alpha-Rezeptorenblockers Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) untersucht. Die gleichzeitige Gabe von Tadalafil verstärkte die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und kann mit klinischen Symptomen (wie z.B. Synkopen) einhergehen (vgl. "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

An einer jeweils begrenzten Anzahl gesunder Probanden wurde auch die Interaktion von Tadalafil mit den selektiven α 1-Rezeptorenblockern Alfuzosin und Tamsulosin untersucht. Dort fand sich kein klinisch relevanter Effekt von Tadalafil auf die durch Alfuzosin oder Tamsulosin verursachten Blutdruckveränderungen.

Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Rezeptorblockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, insbesondere bei älteren Patienten. Die Behandlung sollte mit der minimalen Dosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

Sonstige

Tadalafil hat keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

Schwangerschaft, Stillzeit

Tadalafil Devatis ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keine Hinweise auf Teratogenität, Embryo- oder Fetotoxizität.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Obwohl in klinischen Studien Schwindel unter Placebo und Tadalafil ähnlich häufig auftrat, sollten Patienten wissen, wie sie auf Tadalafil Devatis reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen genannt, welche in placebokontrollierten klinischen Studien in den Indikationen erektile Dysfunktion (ED) und/oder benigne Prostatahyperplasie (BPH) (insgesamt rund 8000 Patienten unter Tadalafil versus rund 4000 Patienten unter Placebo) oder nach der Markteinführung unter Tadalafil beobachtet wurden. Einige unerwünschte Wirkungen wurden unter den höheren Dosierungen häufiger beobachtet. Darüber hinaus wurden die beiden häufigsten unerwünschten Wirkungen Kopfschmerzen und Dyspepsie in den Studien bei ED mit deutlich höherer Inzidenz beobachtet als in den Studien bei BPH (siehe unten).

In klinischen Studien, in denen Tadalafil nach Bedarf zur Therapie der erektilen Dysfunktion eingesetzt wurde, wurde eine Diarrhoe bei Patienten ≥ 65 Jahre häufiger beobachtet als bei jüngeren Patienten. Darüber hinaus unterschied sich das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten nicht in relevanter Weise von jenem bei jüngeren Anwendern. Für Patienten > 75 Jahre liegen allerdings nur limitierte Daten vor.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht angegeben werden).

Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel

Selten: transiente Amnesie

Nicht bekannt: Migräne, Krampfanfälle

Augen

Gelegentlich: Augenschmerzen, Verschwommensehen

Selten: Schwellung der Augenlider, Bindehauthyperämie, Gesichtsfeldausfall

Nicht bekannt: Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), retinaler Venenverschluss (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen")

Ohr und Innenohr

Unter Anwendung von PDE5-Inhibitoren wie Tadalafil wurde über Fälle von ein- oder beidseitiger plötzlicher akuter Schwerhörigkeit bis hin zu (irreversibler) Taubheit berichtet, manchmal verbunden mit Tinnitus und/oder Schwindel. Ob dies in kausalem Zusammenhang mit der Anwendung von PDE5-Inhibitoren steht, ist unklar.

Herz

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie

Selten: Myokardinfarkt

Nicht bekannt: instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Herztod

Gefässe

Häufig: Flushing

Gelegentlich: Hypotonie (häufiger berichtet, wenn Tadalafil an Patienten verabreicht wird, die mit Antihypertensiva behandelt werden), Hypertonie

Selten: Synkopen, transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall (bei den meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt)

Respirationstrakt

Häufig: verstopfte Nase

Gelegentlich: Epistaxis, Dyspnoe

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Dyspepsie

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux

Haut

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: Urtikaria, Hyperhidrosis

Nicht bekannt: exfoliative Dermatitis, Steven-Johnson Syndrom

Muskelskelettsystem

Häufig: Myalgien, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten

Reproduktionssystem und Brust

Gelegentlich: lang andauernde Erektionen

Selten: Priapismus

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Müdigkeit, Brustschmerz, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Gesichtsödem

Bei Patienten, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurden, fand sich gegenüber Placebo eine etwas höhere Inzidenz von EKG-Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmässigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden verabreicht. Patienten erhielten über mehrere Tage hinweg bis zu 100 mg täglich. Die unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Fall einer Überdosierung sollten bei Bedarf die üblichen supportiven Massnahmen ergriffen werden. Eine Hämodialyse trägt nur unwesentlich zur Tadalafil-Elimination bei.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

G04BE08

Wirkungsmechanismus

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmer der zyklischen Guanosinmonophosphat-(cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). Die PDE5 befindet sich in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum, der Prostata und der Blase und auch in der glatten Muskulatur der Gefässe und

inneren Organe, sowie in Skelettmuskeln, Lunge, Nieren, Cerebellum, Thrombozyten und Pankreas. Die Wirkung von Tadalafil auf PDE5 ist potenter als auf andere Phosphodiesterasen, insbesondere gegenüber den im Herz-Kreislauf-System wirkenden PDE's:

- >10.000fach potenter als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in den Blutgefäßen gefunden wurde. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst.
- >10.000fach potenter als auf PDE1, PDE2, PDE4, PDE7 (Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, in den Leukozyten der Leber, im Skelettmuskel und in anderen Organen gefunden wurden).
- >9.000fach potenter als auf PDE8, PDE9, PDE10
- ca. 700fach potenter als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist.
- 14fach potenter als auf PDE11

Tadalafil führt zusammen mit dem bei sexueller Stimulation lokal gebildeten Stickstoffmonoxid (NO) durch Hemmung der PDE5 zu erhöhten cGMP-Spiegeln im Corpus cavernosum. Dies führt zur Entspannung der glatten Muskulatur, zum Einstrom von Blut in die Corpora cavernosa und zur Erektion. Bei erektiler Dysfunktion zeigt Tadalafil ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Die Effekte der PDE5-Hemmung auf die cGMP Konzentration sind auch in der glatten Muskulatur der Prostata, der Blase und deren blutzuführenden Gefäßen zu beobachten. Durch die resultierende vaskuläre Relaxation wird der Blutfluss verstärkt.

Sicherheitspharmakodynamik

In einer verblindeten Crossover-Studie wurde an n=23 Patienten mit stabiler Koronarer Herzerkrankung und nachgewiesener Belastungs-Ischämie die Zeit bis zum Auftreten einer Ischämie bei Laufbandbelastung bestimmt. Der mittlere Unterschied zwischen Tadalafil (10 mg) und Placebo betrug 3 Sekunden und war nicht signifikant.

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie wurde an n=7 Patienten mit Koronarer Herzerkrankung der Einfluss von Tadalafil (20 mg) auf die Myokarddurchblutung mittels Positronenemissionstomographie (PET) sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologischem Stress mit Dobutamin untersucht. Tadalafil hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Myokardperfusion.

Es wurden keine Auswirkungen auf Sehschärfe, Pupillenreaktion, intraokulären Druck oder Elektroretinogramm festgestellt. In allen klinischen Studien waren Berichte über Veränderungen des Farbensehens selten (<0.1%). Mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test wurde keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau/grün) festgestellt.

Nach 6-monatiger täglicher Einnahme von 10 oder 20 mg Tadalafil fanden sich keine klinisch relevanten Veränderungen von Spermienkonzentration, -zahl, -morphologie oder –motilität.

Es wurden drei klinische Studien zur Untersuchung eines möglichen Einflusses von Tadalafil 10 mg (eine 6 monatige Studie) und 20 mg (je eine 6- bzw. 9monatige Studie) auf die Spermatogenese bei täglicher Einnahme durchgeführt. In zwei dieser Studien wurde unter Tadalafil eine Abnahme von Spermienzahl und –konzentration beobachtet, die klinisch wahrscheinlich nicht relevant ist. Es fanden sich keine Veränderungen von Spermien-Morphologie oder –Motilität und kein Einfluss auf die FSH-Konzentration (follikelstimulierendes Hormon).

Klinische Studien

Erektile Dysfunktion

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien in Dosierungen von 2-100 mg an insgesamt n=3250 Patienten mit erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und unterschiedlichen Schweregrades untersucht. Eingeschlossen waren Patienten unterschiedlicher Ethnizität im Alter von 21-86 Jahren. Bei den meisten Patienten bestand die erektile Dysfunktion bereits seit mindestens einem Jahr.

In den primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation berichteten 81% der Patienten unter Tadalafil über eine verbesserte Erektion gegenüber 35% unter Placebo. Eine Überlegenheit gegenüber Placebo fand sich unabhängig vom Schweregrad der erektilen Dysfunktion (leichtgradig: 86% vs. 45%; mässiggradig: 83% vs. 42%; schwergradig: 72% vs. 19%). Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, waren in den primären Wirksamkeitsstudien bei 75% der mit Tadalafil behandelten Patienten erfolgreich, verglichen mit 32% unter Placebo.

Die tägliche Einnahme von Tadalafil wurde in 4 klinischen Studien bei Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg an insgesamt 1070 Patienten im Alter von 21 bis 82 Jahren mit erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und unterschiedlichen Schweregrades untersucht (darunter 1 Studie bei Patienten mit Diabetes).

Die Studien schlossen sowohl Therapie-naive Patienten ein, als auch solche, die zuvor bereits auf die bedarfsweise Anwendung von PDE5-Hemmern angesprochen hatten. In den drei Studien bei nicht-diabetischen Patienten (n = 772) betrug der mittlere Anteil erfolgreicher Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, pro Patient 50% unter Tadalafil 2,5 mg, 65% unter Tadalafil 5 mg und 39% unter Placebo.

In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion aufgrund eines Diabetes mellitus (n = 298) lagen die entsprechenden Ansprechraten bei 46% unter Tadalafil 2,5 mg, 41% unter Tadalafil 5 mg und 28% unter Placebo.

Benigne Prostatahyperplasie

Die Wirksamkeit von Tadalafil wurde in 4 multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Männern mit Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie über eine Therapiedauer von jeweils 12 Wochen untersucht. Eingeschlossen wurden mehr als 1500 Patienten unterschiedlichen Alters (45 bis 92 Jahre).

Tadalafil zeigte in allen 4 Studien im primären Endpunkt "Verbesserung des IPSS-Gesamtscores" (IPSS = International Prostate Symptom Score) unter einer Dosierung von 5 mg/Tag, in einer Studie auch unter 2,5 mg/Tag, eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Unter 5 mg Tadalafil (n = 742) reduzierte sich der IPSS gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 4,8 bis 6,3 Punkte, unter 2,5 mg Tadalafil (n = 207) um 3,8 bis 4,6 Punkte und unter Placebo (n = 735) um 2,2 bis 4,2 Punkte. Die durchschnittliche Therapiedifferenz gegenüber Placebo betrug 1,9 bis 2,6 Punkte für die 5 mg Dosis und 0,8 bis 1,6 Punkte für die 2,5 mg Dosis. Für den wesentlichen Sekundärendpunkt, den BII-Score (BII-Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index), konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nur für 5 mg Tadalafil gezeigt werden ($p < 0.001$), nicht hingegen für die 2,5 mg-Dosis. Numerisch schnitten aber auch 2,5 mg besser ab als Placebo.

Eine dieser Studien untersuchte die Verbesserung der erektilen Dysfunktion und der Symptome einer benignen Prostatahyperplasie bei Patienten mit beiden Erkrankungen. Die Verbesserungen in der EF-Domäne des IIEF (erektiler Funktionsbereich des International Index of Erectile Function) und des IPSS-Gesamtscores in dieser Studie betrugen 6,5 und -6,1 unter Tadalafil 5 mg, sowie 5,2 und -4,6 unter Tadalafil 2,5 mg im Vergleich zu 1,8 und -3,8 unter Placebo. Die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr pro Person betrug 71,9% unter Tadalafil 5 mg und 64,0% unter Tadalafil 2,5 mg im Vergleich zu 48,3% unter Placebo.

In der offenen Verlängerungsstudie, in der Patienten im Anschluss an die 12-wöchige doppelblinde Therapiephase bis zu 1 Jahr Tadalafil 5 mg/Tag erhielten, konnte die durch Tadalafil bis Woche 12 der doppelblinden Therapie erreichte Verbesserung des IPSS-Gesamtscores über 1 Jahr hinweg aufrecht erhalten werden.

Pharmakokinetik

Absorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe schnell absorbiert (T_{max} ca. 2 Std.). Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt. Eine Studie mit oraler Verabreichung von radioaktiv-markiertem Tadalafil in Polyäthylenglykol-Lösung an gesunde männliche Probanden fand eine durchschnittliche systemische Absorption von Tadalafil und/oder seinen Metaboliten von 81% (CV 24%, Coefficient of variation). Rate und Ausmass der Tadalafil-Absorption werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmass der Absorption.

Tadalafil weist bei gesunden Probanden im Dosisbereich von 2,5 - 20 mg eine lineare Absorptionskinetik auf. Bei täglicher Gabe wird das Steady State innerhalb von 5 Tagen erreicht, die Akkumulationsrate liegt bei 1,6.

Distribution

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Tadalafil beträgt 94%.

Weniger als 0,0005% der verabreichten Dosis fand sich in der Samenflüssigkeit von gesunden Probanden.

Metabolismus

Tadalafil wird überwiegend in der Leber mittels CYP3A4 metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist an PDE5 mindestens 13.000fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirksamkeit 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, 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%).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren AUC im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte.

Nierenfunktionsstörungen

In klinisch-pharmakologischen Studien mit Tadalafil-Einzeldosen (5-20 mg) wurde bei Patienten mit leichter (Creatinin-Clearance 51 bis 80 ml/Min.) oder mässig ausgeprägter (Creatinin-Clearance 31 bis 50 ml/Min.) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen eine etwa 2fach erhöhte Tadalafil-Exposition (AUC) beobachtet. Die C_{max} war 41% höher als bei Gesunden. Die Hämodialyse trägt nur unwesentlich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörungen

Die AUC einer Einzeldosis von Tadalafil unterscheidet sich bei leichter und mässiger Leberinsuffizienz (Child Pugh A und B) nicht klinisch relevant von jener bei Gesunden. Daten über die

Anwendung von Dosen >10 mg Tadalafil sowie über die tägliche Einnahme von Dosen von 2,5 oder 5 mg bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor (siehe auch "Kontraindikationen").

Präklinische Daten

Die präklinischen Daten, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität sowie zum karzinogenen Potenzial, geben keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen.

Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Hunde, denen Tadalafil täglich in Dosen von 25 mg/kg/Tag und mehr verabreicht wurde, zeigten Veränderungen im Epithel der Tubuli seminiferi, was bei einigen Hunden zu einer Verringerung der Spermatogenese führte.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit "EXP" bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

70000 (Swissmedic)

Packungen

Filmtabletten zu 5 mg: 28 und 84 [B]

Filmtabletten zu 10 mg: 4 und 12 [B]

Filmtabletten zu 20 mg: 4, 12 und 24 [B]

Zulassungsinhaberin

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

August 2023