



Tadalafil PAH Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tadalafil

Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Natriumdodecylsulfat, Hydroxypropylcellulose (E 463), mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Überzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), Triacetin, Talkum.

Gesamt-Natriumgehalt: max. 0.710 mg

Gesamt-Lactosegehalt: 252.6 mg

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 20 mg Tadalafil

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Tadalafil PAH Devatis ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen.

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

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung der PAH verfügt.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) und kann zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tadalafil PAH Devatis bei Personen unter 18 Jahren wurde bisher nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Leichte bis mässige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 31-80 ml/min):

Es wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Die Dosis kann unter Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einmal täglich 40 mg erhöht werden (siehe "Pharmakokinetik" sowie "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Schwere Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) wird die Anwendung von Tadalafil PAH Devatis nicht empfohlen (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mässiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B) wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Bei diesen Patienten sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) wird die Anwendung von Tadalafil PAH Devatis nicht empfohlen (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kontraindikationen

Tadalafil PAH Devatis darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tadalafil oder einem der Hilfsstoffe nicht angewendet werden.

Aufgrund des Risikos einer schweren Hypotonie ist Tadalafil PAH Devatis bei Patienten kontraindiziert, die regelmässig oder gelegentlich organische Nitrate in jeglicher Form anwenden (z.B. oral, sublingual, transdermal oder inhalativ). 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 PAH Devatis anwenden dürfen.

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

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").

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Kardiovaskuläre Effekte

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 unterschiedlichem Wirkmechanismus wirken beide Substanzklassen vasodilatatorisch. Wenn bei Kombination der beiden 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 PAH Devatis darf daher nicht zusammen mit Stimulatoren der Guanylatcyclase angewendet werden.

Bei Patienten, die Alpha-Rezeptorblocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe "Interaktionen"). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird 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 bei Patienten mit bedarfsweiser Anwendung von PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) zur Therapie einer erektilen Dysfunktion das Risiko für eine NAION jeweils innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach der Einnahme untersucht. Beide Studien fanden in diesem Zeitraum (bei Tadalafil entspricht dies knapp 4 Tagen) eine Verdopplung des Risikos.

Eine NAION stellt ein seltenes Ereignis dar. In der Allgemeinbevölkerung wird ihre Häufigkeit bei Personen ≥ 50 Jahre auf 2,3-10,2 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr geschätzt. Auf der Basis der Befunde der o.g. Studie wird geschätzt, dass bei Männern, welche einen PDE5-Inhibitor wöchentlich zur Therapie einer erektilen Dysfunktion anwenden, mit 3 zusätzlichen Fällen pro 100.000 Männern pro Jahr gerechnet werden muss. Für die Anwendung von PDE5-Inhibitoren in der Indikation der

PAH, d.h. bei kontinuierlicher täglicher Anwendung, liegen keine entsprechenden epidemiologischen Daten vor.

Auch aus der Marktüberwachung von Tadalafil wurden Fälle eines NAION gemeldet. Eine NAION geht mit einer Verminderung der Sehkraft, unter Umständen bis zum permanenten Verlust des Sehvermögens, einher. Kommt es bei einem Patienten unter Tadalafil PAH Devatis zu derartigen Sehstörungen, ist daher differentialdiagnostisch ein NAION 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 Patienten, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ist das Risiko für ein NAION am anderen Auge erhöht.

Die Patienten sind über dieses Risiko aufzuklären und darauf hinzuweisen, bei Auftreten einer plötzlichen Sehstörung auf einem oder beiden Augen sofort einen Arzt aufzusuchen.

Die Sicherheit von Tadalafil wurde bei Patienten mit bekannten degenerativen Erbkrankheiten der Netzhaut wie Retinitis pigmentosa nicht untersucht (eine Minderheit dieser Patienten hat genetische Störungen, die mit retinaler Phosphodiesterase assoziiert sind). Die Anwendung von Tadalafil wird daher für diese Patienten nicht empfohlen.

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 umgehend medizinischen Rat zu suchen.

Weitere Vorsichtsmassnahmen

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 Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil PAH Devatis soll bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellanämie, 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.

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

Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe "Interaktionen").

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil PAH mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung solcher Kombinationen nicht empfohlen.

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

Patienten mit folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren von den klinischen Studien zu PAH ausgeschlossen:

- klinisch relevante Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- konstriktive Perikarditis
- restriktive oder kongestive Kardiomyopathie
- relevante linksventrikuläre Dysfunktion
- lebensbedrohliche Arrhythmien
- symptomatische koronare Herzkrankheit
- Hypotonie (<90/50 mmHg) oder unkontrollierte Hypertonie

Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Tadalafil PAH bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C).

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

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

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

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tadalafil

Cytochrom P450-Inhibitoren

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.

Studien haben gezeigt, dass die Tadalafil-Exposition durch CYP3A4-Inhibitoren erhöht wird. Für Patienten, die potente CYP3A4-Inhibitoren anwenden wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin oder Ritonavir (sowie Grapefruitsaft), wird Tadalafil PAH Devatis daher nicht empfohlen.

Azol-Antimykotika

Ketoconazol, ein selektiver und potenter CYP3A4-Hemmer, erhöhte die Exposition (AUC) einer 20 mg Tadalafil-Einzeldosis um 312 % und die C_{max} um 22 % im Vergleich zu den Werten einer alleinigen Gabe von 20 mg Tadalafil.

Ketoconazol (täglich 200 mg) erhöhte die Exposition (AUC) einer 10 mg Tadalafil-Einzeldosis um 107 % und die C_{max} um 15 % im Vergleich zu den Werten einer alleinigen Gabe von 10 mg Tadalafil.

Protease-Inhibitoren

Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich im steady-state), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die Exposition (AUC) einer 20 mg Tadalafil-Einzeldosis um 32 % bei einer Reduktion der C_{max} um 30 % im Vergleich zu den Werten einer alleinigen Gabe von 20 mg Tadalafil.

Ritonavir (200 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer 20 mg Tadalafil-Einzeldosis um 124 % ohne Veränderung der C_{max} , im Vergleich zu den Werten einer alleinigen Gabe von 20 mg Tadalafil.

Auch wenn weitere Interaktionen nicht untersucht wurden, erhöhen andere CYP3A4-Inhibitoren wahrscheinlich die Tadalafil-Exposition in ähnlicher Weise.

Cytochrom P450-Induktoren

Für Patienten, die regelmässig potente CYP3A4-Induktoren (wie z.B. Rifampicin) anwenden, wird Tadalafil PAH Devatis nicht empfohlen.

Rifampicin: Die AUC von Tadalafil (10 mg) wurde bei gleichzeitiger Gabe mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin um 88 % reduziert.

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

Auch wenn weitere Interaktionen nicht untersucht wurden, ist bei anderen CYP3A4-Induktoren wie z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskrautpräparaten ebenfalls eine Erniedrigung der Tadalafil-Exposition zu erwarten.

Arzneimittel mit Einfluss auf den Magen-pH

Die gleichzeitige Gabe eines Antazidums (Magnesiumhydroxid / Aluminiumhydroxid) mit Tadalafil beeinflusste die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil (10 mg) nicht.

Ein durch den H_2 -Antagonisten Nizatidin hervorgerufener Anstieg des Magen-pH-Werts hatte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tadalafil (10 mg).

Wirkungen von Tadalafil auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil zu einer klinisch relevanten Hemmung oder Induktion der Clearance von Arzneistoffen führt, die über Cytochrom P450 (CYP) Isoformen metabolisiert werden. CYP1A2 (z.B. *Theophyllin*). Tadalafil (10 mg) zeigte keine klinisch relevante Wirkung auf Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Theophyllin, einem CYP1A2-Substrat.

CYP2C9 (z.B. *Warfarin*). Tadalafil (10 mg) hatte weder eine klinisch relevante Wirkung auf die AUC von S- und R-Warfarin (*CYP2C9*-Substrat) noch einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombinzeit.

CYP3A4 (z.B. *Midazolam*, *Lovastatin* oder *Bosentan*) — Tadalafil (10 mg und 20 mg einmal täglich) hatte keinen signifikanten Effekt auf die Exposition (AUC) von Midazolam oder Lovastatin. Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition (AUC und C_{max}) von Bosentan, einem Substrat von *CYP2C9* und *CYP3A4*, oder seinen Metaboliten.

P-Glykoprotein Substrate (z.B. *Digoxin*) — Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil (40 mg einmal täglich) über 10 Tage hatte bei gesunden Probanden keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Digoxin im Steady-state (0,25 mg/Tag).

Orale Kontrazeptiva — Tadalafil (40 mg einmal täglich) erhöhte die Ethinylestradiol-Exposition (AUC) im Steady-state um 26 % und die C_{max} um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo eingenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss von Tadalafil auf die Pharmakokinetik Levonorgestrel.

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 PAH 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 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 PAH Devatis verschrieben wurde, die Verabreichung eines Nitrats in einer lebensbedrohlichen Situation als medizinisch notwendig erachtet wird, sollten mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil PAH Devatis-Dosis vergangen sein, bevor die Nitrat-Verabreichung in Betracht gezogen wird. Unter diesen Umständen sollte die Anwendung von Nitraten 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 darf daher nicht zusammen mit Stimulatoren der Guanylatcyclase angewendet werden (siehe "Kontraindikationen").

Antihypertensiva — PDE5-Inhibitoren wie Tadalafil sind leichte systemische Vasodilatoren. In klinisch-pharmakologischen Studien wurde geprüft, welches Potenzial Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung ausgewählter antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken (Amlodipin, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Bendrofluazid, Enalapril und Metoprolol). Im Vergleich zu Placebo wurden nach gleichzeitiger Gabe von Tadalafil mit diesen Wirkstoffen geringe Blutdrucksenkungen beobachtet.

Alpha Blocker — Vorsicht ist geboten, wenn PDE5-Hemmer und Alpha-Blocker gleichzeitig angewendet werden. PDE5-Hemmer wie Tadalafil und Alpha-Blocker sind Vasodilatoren mit blutdrucksenkenden Eigenschaften. Bei gleichzeitiger Gabe von Vasodilatoren kann eine additive Wirkung auf den Blutdruck erwartet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil mit Doxazosin, Alfuzosin und Tamsulosin wurde in klinisch-pharmakologischen Studien untersucht (siehe "Kontraindikationen").

- Patienten sollten unter Therapie mit einem Alpha-Blocker stabil sein, bevor eine Therapie mit Tadalafil PAH Devatis begonnen wird. Bei Patienten, die unter Monotherapie mit einem Alpha-Blocker hämodynamisch instabil sind, besteht ein erhöhtes Risiko einer symptomatischen Hypotonie bei gleichzeitiger Gabe von PDE5-Hemmern.
- Bei Patienten, die bereits einen PDE5-Hemmer in optimierter Dosierung anwenden, sollte die Therapie mit einem Alpha-Blocker in der niedrigsten Dosierung begonnen werden. Ein schrittweises Anheben der Dosis des Alpha-Blocker kann bei Einnahme eines PDE5-Hemmers mit einem weiteren Absinken des Blutdrucks verbunden sein.

Acetylsalicylsäure: Tadalafil hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

Alkohol: Die Tadalafil-Konzentrationen waren drei Stunden nach Verabreichung zusammen mit Alkohol nicht verändert. Des Weiteren wurden die Alkoholkonzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,08 %) durch Verabreichung von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen.

Bei Ratten oder Mäusen gab es keine Hinweise auf Teratogenität, Embryo- oder Fetotoxizität (siehe "Präklinische Daten").

Tadalafil PAH Devatis sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

Stillzeit

Ein möglicher Übertritt von Tadalafil in die Muttermilch wurde beim Menschen nicht untersucht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil PAH Devatis sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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 PAH Devatis reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die unter 40 mg Tadalafil bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mässig. Für Patienten über 75 Jahre sind die Sicherheitsdaten begrenzt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil PAH zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit Tadalafil PAH in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich und 82 Patienten mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen war niedrig (Tadalafil PAH 11 %, Placebo 16 %).

Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, nahmen anschliessend an einer Langzeitstudie teil. Die dort verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen genannt, welche unter der Anwendung von Tadalafil PAH in der Placebo-kontrollierten klinischen Studie oder nach der Markteinführung berichtet wurden. Berücksichtigt sind auch unerwünschte Wirkungen welche unter der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der benignen Prostatahyperplasie berichtet wurden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (basierend überwiegend auf Meldungen aus Studien bei erektiler Dysfunktion oder benigner Prostatahyperplasie oder auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung; die erwartete Häufigkeit bei Patienten mit PAH kann daher nicht abgeschätzt werden).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (41,8 %)

Häufig: Schwindel

Unbekannt: Migräne, Krampfanfälle, transiente Amnesie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen

Unbekannt: Gesichtsfeldausfälle, Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), retinaler Venenverschluss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Unbekannt: plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit

Herzerkrankungen

Unbekannt: Palpitationen², Tachykardie², ventrikuläre Arrhythmien, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt², plötzlicher Herztod²

Gefässerkrankungen

Sehr häufig: Hautrötung (12,7 %)

Häufig: Hypotonie, Synkope⁵

Unbekannt: Hypertonie, Schlaganfall² (einschliesslich hämorrhagischer Ereignisse)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Epipharyngitis (einschliesslich Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhlen und Rhinitis) (19,0 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (11,4 %), Dyspepsie (einschliesslich abdominale Schmerzen/Beschwerden³) (20,3 %)

Häufig: Erbrechen

Unbekannt: gastroösophagealer Reflux

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Unbekannt: Hautausschlag, Hyperhidrosis, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgien (13,9 %), Rückenschmerzen (10,1 %), Schmerzen in den Extremitäten (einschliesslich anderer Beschwerden in den Extremitäten) (12,7 %)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Vermehrte uterine Blutung

Unbekannt: Priapismus bzw. verlängerte Erektionen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Unbekannt: Brustschmerz², Gesichtsoedem

- ⁽²⁾ Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.
- ⁽³⁾ Die derzeitigen MedDRA Bezeichnungen schliessen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.
- ⁽⁴⁾ Die berücksichtigten MedDRA Bezeichnungen schließen Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie und vaginale Blutung ein.
- ⁽⁵⁾ Bei Patienten, die eine Dosis von 40 mg erhalten haben, sind keine Synkopen berichtet worden. Die Häufigkeit basiert auf dem Auftreten in allen Tadalafil-Armen der placebokontrollierten Studie.
- 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 mit erektiler Dysfunktion erhielten Mehrfachgaben von täglich 100 mg über 21 Tage. Die unerwünschten Ereignisse (z.B. Kopfschmerzen, Dyspepsie) waren mit jenen vergleichbar, die unter niedrigeren Dosen gesehen wurden. Dosierungen von mehr als 40 mg wurden bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie nicht untersucht.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollten bei Bedarf die üblichen supportiven Massnahmen ergriffen werden. Eine Hämodialyse trägt aufgrund der ausgeprägten Bindung von Tadalafil an Plasmaproteine nur unwesentlich zur Tadalafil-Elimination bei.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

G04BE08

Wirkungsmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), eines Enzyms, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich 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 pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefässendothel und daraus resultierend mit einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen

innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation der Lungengefäßbahnen.

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

Pharmakodynamik

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpleistung (0,6 l/min) und reduzierte die pulmonalen Arteriendrucke (-4,3 mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*s/cm⁵) im Vergleich zur Basiserhebung (p < 0,05).

Allerdings zeigen post hoc Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit der Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Behandlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mmHg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mmHg) 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 auf die Spermatogenese bei täglicher Einnahme von 10 mg (eine 6-monatige Studie) oder 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich klinisch nicht relevant sind. Diese Effekte standen nicht im

Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z.B. Mortalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Klinische Wirksamkeit

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie an 405 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z.B. Bosentan (stabile Erhaltungsdosis von bis zu 125 mg zweimal täglich), eine dauerhafte Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff erlaubt. Mehr als die Hälfte (53,3 %) der Studienteilnehmer erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Die Patienten wurden auf eine der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) randomisiert. Die Studienteilnehmer waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter idiopathischer oder assoziierter PAH aufgrund einer Kollagenose, aufgrund einer Anwendung von Anorektika, aufgrund einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), in Verbindung mit einem Vorhofseptumdefekt oder in Verbindung mit einer operativen Behebung eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (z.B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus), die seit mindestens 1 Jahr bestand. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Bereich 14 bis 90 Jahre), die Mehrzahl der Patienten waren Weisse (80,5 %) und weiblich (78,3 %). Die Ätiologien der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) waren vorwiegend idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Die Mehrzahl der Patienten war eingestuft in die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse III (65,2 %) und II (32,1 %). Bei der Basiserhebung betrug die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) von der Basiserhebung bis zur Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Wert für Signifikanz mit einem Placebo-korrigierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$, 95 % CI: 9,5; 44,0) (Mittelwert 33 Meter, 95 % CI: 15,2; 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke war ab Behandlungswoche 8 sichtbar. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6MWD wurde in Woche 12 gezeigt, in der die Patienten die Einnahme der Studienmedikation verzögern sollten, um ein Tief der Arzneimittelkonzentration widerzuspiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse und 6MWD bei Basiserhebung waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ($n = 39$) erhalten hatten, betrug der Placebo-korrigierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1; 43,0) (Mittelwert 23 Meter, 95 % CI: -2,4; 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhalten hatten ($n = 37$) betrug der mediane Anstieg 39 Meter ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0; 66,0) (Mittelwert 44 Meter, 95 % CI: 19,7; 69,0). Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war unter 40 mg Tadalafil und unter Placebo ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat unter Tadalafil 40 mg (5 %) seltener auf als unter Placebo (16 %). Die Veränderungen des

Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl unter Placebo als auch unter Tadalafil 40 mg geringfügig und statistisch nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 beobachtet. Keine Verbesserungen wurden in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des SF-36 beobachtet.

Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg bei den EuroQol (ED-5D) US und UK Indexwerten bzgl. Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit-Komponenten und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Langzeit-Behandlung

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

Pharmakokinetik

Absorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert, und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird im Median 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht bestimmt.

Während einer einmal täglichen Tadalafil 20 mg bzw. 40 mg Dosierung wurden die Steady-state Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht, und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

Bei gesunden Probanden steigt die Tadalafil Exposition (AUC) über einen Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg proportional mit der Dosis an. Zwischen 20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional.

Rate und Ausmass der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann Tadalafil PAH Devatis unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (Einzelgabe von 10 mg morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmass der Resorption.

Distribution

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt im Steady-state etwa 77 l; dies deutet darauf hin, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Tadalafil beträgt 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

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 betrug die mittlere Clearance im Steady-state für Tadalafil nach oraler Gabe 3,4 l/h, die mittlere terminale Halbwertszeit 16 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).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Pharmakokinetik bei Patienten mit PAH

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine Bosentan Begleittherapie erhalten hatten, war nach einer 40 mg Dosis die durchschnittliche Tadalafil-Exposition im Steady-state um 26 % höher im Vergleich zu jener bei gesunden Probanden. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Tadalafil-Clearance aufweisen.

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 dialysierten 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.

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil-Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

Die AUC von Tadalafil unterschied 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 bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor (siehe auch "Kontraindikationen").

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19 % niedriger als bei gesunden Probanden.

Ethnische Herkunft

Studien zeigten keinen Unterschied in der Tadalafil-Exposition in Abhängigkeit von der Ethnizität.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet.

Präklinische Daten

Genotoxizität / Kanzerogenität / Reproduktionstoxizität

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.

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.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren.

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 dem Behälter mit "EXP" bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

70001 (Swissmedic)

Packungen

56 Filmtabletten zu 20 mg [B]

ZulassungsinhaberIn

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

August 2023