Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tadalafil PAH-ratiopharm® 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 20-mg-Filmtablette enthält 353 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Ockerfarbene bis gelbe, ovale Filmtablette. Eine Seite der Tablette weist eine Kreuzbruchkerbe auf. Die andere Seite der Tablette ist mit der Prägung „20“ versehen. Länge: 15,0 mm, Breite: 9,0 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene
Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

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

Kinder und Jugendliche
Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg (zwei 20-mg-Filmtabletten) einmal täglich.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen täglichen Einmaldosen basieren bei pädiatrischen Patienten auf der Alters- und Gewichtsklasse und sind untenstehend zu entnehmen.

Alter und/oder Gewicht pädiatrischer Patienten	**Empfohlene tägliche Dosis und Dosierungsschema**
Alter ≥ 2 Jahre Körpergewicht ≥ 40 kg Körpergewicht < 40 kg	 40 mg (zwei 20-mg-Tabletten) einmal täglich 20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen (SUE), 2 mg/ml Tadalafil*) einmal täglich

* Die Suspension zum Einnehmen steht für die Verabreichung an pädiatrische Patienten zur Verfügung, die 20 mg einnehmen müssen oder nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.

Für Patienten im Alter < 2 Jahren sind keine PK- oder Wirksamkeitsdaten von klinischen Studien verfügbar. Die am besten geeignete Dosis von Tadalafil bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und < 2 Jahren wurde nicht ermittelt. Daher wird Tadalafil in dieser Altersuntergruppe nicht empfohlen.

Verspätete Einnahme, vergessene Einnahme oder Erbrechen

Kommt es zu einer Verzögerung bei der Verabreichung von *Tadalafil PAH-ratiopharm®*, jedoch noch am selben Tag, sollte die Dosis eingenommen werden, ohne dass Änderungen des nachfolgenden Dosierungsplans erfolgen. Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, wenn eine Dosis vergessen wurde.

Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, falls Erbrechen auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung 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. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)
Bei Patienten < 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)
Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse A und B) kann eine Startdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten < 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Für Patienten aller Altersklassen gilt, wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (Alter < 2 Jahren)
Die Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil bei Kindern im Alter von < 2 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Tadalafil PAH-ratiopharm® ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können unabhängig von Mahlzeiten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Halbieren der Tablette

Tablette mit der Kreuzbruchkerbe nach oben auf eine harte, flache Unterlage (z. B. Tischplatte) legen.	
Daumen (oder Zeigefinger) beider Hände gleichzeitig auf der linken und rechten Seite der kürzeren Bruchkerbe der Tablette positionieren. Mit beiden Daumen (oder Zeigefingern) kurz und kräftig auf die linke und rechte Außenseite der Tablette drücken, bis sie in zwei gleiche Teile auseinanderbricht.	

4.3 Gegenanzeigen

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

Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg).

- 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-Signalweg zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von Hemmern der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Die folgenden Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren nicht in den klinischen Studien zu PAH eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- Patienten mit konstriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

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

Pulmonale Vasodilatatoren 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.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch eine solche gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten; hierzu zählen beispielsweise Patienten mit einer schweren linksventrikulären Auswurfbehinderung, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.
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 daher 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 die Einnahme von *Tadalafil PAH-ratiopharm*® stoppen und einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten angeborenen degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens
Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese verbunden mit einer Bindegewebserkrankung), sollten Patienten angewiesen werden, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort ärztlichen Rat einzuholen

Nieren- und Leberfunktionsstörung
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.

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht und deshalb wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis
Bei Männern, die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, wurde Priapismus berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden andauern, sollten 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 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-Induktoren oder -Inhibitoren
Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Die Patienten sind anzuweisen, *Tadalafil PAH-ratiopharm®* nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln einzunehmen.

Prostacyclin und Analoga
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 der Kombinationsgabe Vorsicht geboten.

Bosentan
Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Cytochrom-P450-Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)
Ketoconazol (200 mg täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (10 mg) auf das Doppelte und die C_{max} um 15 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max}-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und die C_{max} um 22 %.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)
Ritonavir (200 mg zweimal täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max}. Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32 % und verminderte die C_{max} um 30 %.

Cytochrom-P450-Induktoren

Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. 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 %. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und C_{max}) von Bosentan oder seinen Metaboliten nicht.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Antibiotische Arzneimittel gegen Mycobakterien (z. B. Rifampicin)
Rifampicin (600 mg täglich), ein CYP3A4-Induktor, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und die C_{max} um 46 %, verglichen mit den AUC- und C_{max}-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg).

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. Diese Wechselwirkung dauerte mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanalblocker)
Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in signifikanter 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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil (10 und 20 mg) besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden entweder in Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie untersucht. Bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, wurde eine stärkere Blutdrucksenkung beobachtet, verglichen mit Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck; bei diesen war die Blutdrucksenkung minimal und ähnlich der von gesunden Probanden. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Doxazosin – siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

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).

CYP1A2-Substrate (z. B. Theophyllin)
Bei der Einnahme von 10 mg Tadalafil zusammen mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) zeigte sich keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute [bpm]).

CYP2C9-Substrate (z. B. R-Warfarin)
Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (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.

P-Glykoprotein-Substrate (z. B. Digoxin)
Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

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 Levonorgestrel, dies lässt vermuten, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Terbutalin
Ein ähnlicher Anstieg der AUC und C_{max}, wie er bei Ethinylestradiol gesehen wurde, kann bei der oralen Gabe von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Alkohol
Alkohol-Konzentrationen wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. 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. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-Populations-Analysen sind die Schätzungen der scheinbaren Clearance (CL/F) und der Wirkung von Bosentan auf CL/F bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen bei erwachsenen Patienten mit PAH. Eine Dosisanpassung von Tadalafil zusammen mit Bosentan wird nicht für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Tadalafil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tadalafil in die Milch ausgeschieden wird Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tadalafil sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

Tadalafil hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf Tadalafil reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, aufgetreten bei ≥ 10 % der Patienten im Behandlungsarm mit Tadalafil 40 mg, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahren sind die Daten zu Nebenwirkungen begrenzt.

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit Tadalafil in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich behandelt; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die zulassungsrelevante Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folgestudie zur Langzeitbeobachtung über. Die verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen aufgelistet, die während der placebokontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die Tadalafil einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige Nebenwirkungen enthalten, die aus klinischen Studien und/oder seit Markteinführung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurden. Diese Ereignisse wurden entweder in ihrer Häufigkeit als „nicht bekannt" eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann, oder wurden in ihrer Häufigkeit auf Grundlage der klinischen Studiendaten der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil eingestuft.

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

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[1]
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich-keitsreaktionen[5]		Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[6]	Ohnmacht, Migräne[5]	Krampfanfälle[5], vorübergehende Amnesie [5]	Schlaganfall[2] (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
Augenerkran-kungen		Verschwommenes Sehen		Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuro-pathie (NAION), retinaler Gefäßverschluss, Gesichtsfeld-ausfall, zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	Hörsturz
Herzerkran-kungen		Palpitationen[2,5]	Plötzlicher Herztod[2,5], Tachykardie[2,5]	Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt[2]
Gefäßerkran-kungen	Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhaut-schwellungen der Nase und Nasenneben-höhlen und Rhinitis)	Epistaxis		
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/ Beschwerden[3])	Erbrechen, gastroösopha-gealer Reflux		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Ausschlag	Urtikaria[5], Hyperhidrosis (Schwitzen)[5]	Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten			

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[1]
	(einschließlich Beschwerden in den Extremitäten)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Vermehrte Uterusblutung[4]	Priapismus[5], Penishämorrhagie, Hämatospermie	Länger andauernde Erektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Gesichtsödem, Brustschmerz[2]		

(1) Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die Nebenwirkungen wurden in die Tabelle aufgenommen aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien.
(2) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.
(3) Die derzeitigen MedDRA-Bezeichnungen schließen abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.
(4) Klinische Nicht-MedDRA-Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.
(5) Die Nebenwirkungen wurden in die Tabelle aufgenommen aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien und zusätzlich wurde die Häufigkeit abgeschätzt auf der Grundlage von nur 1 oder 2 Patienten, bei denen die Nebenwirkung während der placebokontrollierten Zulassungsstudie von Tadalafil aufgetreten ist.
(6) Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 2,5 bis 17 Jahren wurden in klinischen Studien (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) mit Tadalafil behandelt. Insgesamt 391 pädiatrische Patienten mit PAH vom Neugeborenen bis < 18 Jahre wurden in einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung (H6D-JE-TD01) mit Tadalafil behandelt. Nach der Verabreichung von Tadalafil waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, in der Stichprobengröße, im Geschlecht, im Altersbereich und in den Dosierungen werden die Sicherheitsergebnisse dieser Studien im Folgenden gesondert aufgeführt.

Placebokontrollierte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVHV)
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 35 Patienten mit PAH im Alter von 6,2 bis 17,9 Jahren (medianes Alter 14,2 Jahre) wurden insgesamt 17 Patienten einmal täglich mit 20 mg Tadalafil behandelt (Kohorte mittleres Gewicht, ≥ 25 kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht, ≥ 40 kg), und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 mit Tadalafil behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege und Influenza (jeweils 17,6 %) sowie Arthralgie und Epistaxis (jeweils 11,8 %). Es wurden keine Todesfälle oder SUEs gemeldet. Von den 35 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie behandelt wurden, traten

32 Patienten in die 24-monatige, offene Langzeit-Verlängerung ein und 26 Patienten schlossen die Nachbeobachtung ab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Unkontrollierte pharmakokinetische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D MC LVIG)
In einer pädiatrischen Studie mit mehreren ansteigenden Dosen erhielten 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 10,9 Jahren [Bereich 2,5 bis 17 Jahre] einmal täglich Tadalafil für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen (Phase 1) im offenen Studiendesign und für bis zu weitere 24 Monate eine Verlängerung (Periode 2). SUEs wurden bei 8 Patienten (42,1 %) berichtet. Diese waren pulmonale Hypertonie (21,0 %), Virusinfektionen (10,5 %) und Herzinsuffizienz, Gastritis, Fieber, Typ-1-Diabetes mellitus, Fieberkrampf, Präsynkope, Krampfanfall und Ovarialzyste (jeweils 5,3 %). Kein Patient wurde aufgrund von UE ausgeschlossen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden bei 18 Patienten (94,7 %) berichtet. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen (bei ≥ 5 Patienten) waren Kopfschmerzen, Fieber, virale Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen. Zwei Todesfälle wurden gemeldet.

Post-Marketing-Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-JE-TD01)
Sicherheitsdaten wurden während einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung in Japan mit 391 pädiatrischen PAH-Patienten (maximale Beobachtungsdauer 2 Jahre) erhoben. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie betrug 5,7 ± 5,3 Jahre, darunter 79 Patienten im Alter von < 1 Jahr, 41 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 122 im Alter von 2 bis 6 Jahren, 110 im Alter von 7 bis 14 Jahren und 39 im Alter von 15 bis 17 Jahren. UE wurden bei 123 Patienten (31,5 %) berichtet. Die Inzidenzen von UE (≥ 5 Patienten) waren pulmonale Hypertonie (3,6 %); Kopfschmerzen (2,8 %); Herzinsuffizienz und verminderte Thrombozytenzahl (jeweils 2,0 %); Epistaxis und Infektion der oberen Atemwege (jeweils 1,8 %); Bronchitis, Durchfall und Leberfunktionsstörungen (jeweils 1,5 %); und Gastroenteritis, Proteinverlust-Gastroenteropathie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (jeweils 1,3 %). Die Inzidenz von SUEs betrug 12,0 % (≥ 3 Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8 %). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil asoziiert.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten mit erektiler Dysfunktion gegeben. Die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.
Im Fall einer Überdosierung sollten 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, Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus
Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der PDE5, ein Enzym, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist. 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.

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

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 Patienten 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 Patienten 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 besteht. 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 %) oder 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 placebokorrigierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$, 95%-KI: 9,5; 44,0; vordefiniertes Hodges-Lehman-Verfahren) (Mittelwert 33 Meter, 95%-KI: 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 eine Talkonzentration des Wirkstoffs 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 placebokorrigierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95%-KI: -7,1; 43,0; vordefiniertes Hodges-Lehman-Verfahren) (Mittelwert 23 Meter, 95%-KI: -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%-KI:13,0; 66,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 44 Meter, 95%-KI: 19,7, 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der Tadalafil-40-mg- und der Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei den mit Tadalafil 40 mg behandelten Patienten (5 %; 4 von 79 Patienten) seltener auf als bei Placebo (16 %; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Aufgaben, 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. der Komponenten Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpleistung (0,6 l/min) und reduzierte den Pulmonalarteriendruck (-4,3 mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*s/cm^5) im Vergleich zur Basiserhebung ($p < 0,05$). Allerdings zeigen *Post-hoc*-Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Behandlungsgruppe mit Tadalafil 40 mg nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Langzeitbehandlung
357 Patienten der placebokontrollierten Studie wurden in eine Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen. Von diesen wurden 311 Patienten mindestens für 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, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 96,4 %. Bei denjenigen Patienten, die 1 Jahr mit Tadalafil behandelt wurden, erschienen die 6-Minuten-Gehstrecke und die WHO-Funktionsklasse unverändert.

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 Herzfrequenz.

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 von Tadalafil 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).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern

Insgesamt wurden 35 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer 2-Phasen-Zusatzstudie (H6D-MC-LVHV) behandelt (zusätzlich zum aktuellen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten des Patienten), um die Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Tadalafil zu bewerten. In der 6-monatigen doppelblinden Phase (Phase 1) erhielten 17 Patienten Tadalafil und 18 Patienten Placebo.

Die Tadalafil-Dosis wurde basierend auf dem Gewicht des Patienten beim Screening-Besuch verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (25 [71,4 %]) war ≥ 40 kg und erhielt 40 mg, die übrigen (10 [28,6 %]) wogen ≥ 25 kg bis < 40 kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Gesamtbevölkerung betrug 14,2 Jahre (zwischen 6,2 und 17,9 Jahren). Es wurde kein Patient im Alter von < 6 Jahren in die Studie aufgenommen. Ätiologien der pulmonal-arteriellen Hypertonie waren überwiegend IPAH (74,3 %) und PAH im Zusammenhang mit persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (25,7 %). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur WHO-Funktionsklasse II (80 %).

Das primäre Ziel von Phase 1 war die Bewertung der Wirksamkeit von Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung des 6-Minuten-Geh-Tests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die entwicklungsgemäß in der Lage waren, einen 6-Minuten-Geh-Test durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measures) betrug die Veränderung des Kleinste Quadrate Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6-Minuten-Geh-Test 60 (SE: 20,4) Meter für Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ein „exposure-response“ (ER) Modell verwendet, um die 6-Minuten-Gehstrecke vorherzusagen, basierend auf der Exposition pädiatrischer Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 oder 40 mg, einer Schätzung anhand eines Populations-PK-Modells und eines etablierten ER-Modells für Erwachsene (H6D-MC-LVGY). Das Modell zeigte bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren aus der Studie H6D-MC-LVHV eine Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen der vom Modell vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten 6-Minuten-Gehstrecke.

Es gab in keiner der Behandlungsgruppen bestätigte Fälle einer klinischen Verschlechterung in Phase 1. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 40 % in der Tadalafil-Gruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein positiver Trend der potenziellen Wirksamkeit in der Tadalafil- versus Placebo-Gruppe auch bei Messungen beobachtet wie NT-Pro-BNP (Behandlungsunterschied: -127,4; 95 % KI, -247,05 bis -7,80), echokardiographische Parameter (TAPSE: Behandlungsunterschied 0,43; 95 % KI, 0,14 bis 0,71; linksventrikuläre EI-systolisch: Behandlungsunterschied -0,40; 95 % KI, -0,87 bis 0,07; linksventrikuläre EI-diastolisch: Behandlungsunterschied -0,17; 95 % KI, -0,43 bis 0,09; 2 Patienten mit berichtetem Perikarderguss aus der Placebo-Gruppe und keiner aus der Tadalafil-Gruppe) und CGI-I (Verbesserung bei Tadalafil 64,3 %; Placebo 46,7 %).

Langzeitdaten aus Verlängerungsstudie

Insgesamt 32 Patienten aus der placebokontrollierten Studie (H6D-MC-LVHV) traten in die unverblindete 2-jährige Verlängerungsphase (Phase 2) ein, wobei alle Patienten die Tadalafil-Dosis erhielten, die sich anhand der zugehörigen Gewichtskohorte richtete. Das primäre Ziel von Phase 2 war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Tadalafil.

Insgesamt schlossen 26 Patienten die Nachbeobachtung ab, während dieser Zeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung; 1 hatte neu aufgetretene Synkopen, 2 hatten eine Erhöhung der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten-Dosis, 1 hatte zusätzlich eine neue PAH-spezifische Begleittherapie und 1 wurde wegen PAH-Progression ins Krankenhaus eingeliefert. Die WHO-Funktionsklasse wurde bei der Mehrzahl der Patienten am Ende von Phase 2 beibehalten oder verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen bei Kindern < 6 Jahren
Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit pharmakodynamischer Maßnahmen und des Fehlens eines geeigneten und zugelassenen klinischen Endpunkts bei Kindern unter 6 Jahren wird die Wirksamkeit in dieser Population basierend auf einer Expositionsanpassung an den wirksamen Dosisbereich für Erwachsene extrapoliert.

Dosierung und Wirksamkeit von Tadalafil wurden für Kinder unter 2 Jahren nicht ermittelt.

Duchenne-Muskeldystrophie
Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, 6 minute walk distance): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS, least squares) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg (p = 0,307) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg (p = 0,538). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (AEs, adverse events), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für *Tadalafil PAH-ratiopharm®* eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) 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 im Median 4 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 können die Filmtabletten 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. Bei Kindern wurde Tadalafil in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien unabhängig von Mahlzeiten verabreicht.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 77 l im *Steady State*; dies deutet darauf hin, 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 CytochromP450(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 3,4 l/h im *Steady State* und 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).

Linearität/Nicht-Linearität
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. Während einer einmal täglichen Gabe von Tadalafil 20 mg bzw. 40 mg wurden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von 10 mg Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer um 25 % höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter von 19 bis 45 Jahren führte. Dieser 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 Studienteilnehmern mit leichter (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. Die C_{max} war bei hämodialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Probanden gemessenen Wert um 41 % erhöht. Eine Hämodialyse trägt nur unerheblich 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.

Leberfunktionsstörung
Die Exposition (AUC) nach einer 10-mg-Dosis Tadalafil ist bei Studienteilnehmern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird Tadalafil für diese Patienten nicht empfohlen.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19 % niedriger als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Exposition erfordert keine Dosisanpassung.

Ethnische Herkunft
Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil-Expositionen gesehen. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht
Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil-Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Daten von 36 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 2 bis < 18 Jahren hatte das Körpergewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Tadalafil; die AUC-Werte in allen pädiatrischen Gewichtsgruppen sind ähnlich denen bei erwachsenen Patienten bei gleicher Dosis. Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht ein Prädiktor für die Spitzenexposition bei Kindern ist; Aufgrund dieses Gewichtseffekts beträgt die Dosis 20 mg täglich für pädiatrische Patienten ≥ 2 Jahre und mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende C_{max} ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, die 40 mg täglich einnehmen. Die T_{max} der Tablette wurde auf ungefähr 4 Stunden geschätzt und war unabhängig vom Körpergewicht. Die Halbwertszeit von Tadalafil wurde für einen Bereich des Körpergewichts von 10 bis 80 kg auf 13,6 bis 24,2 Stunden geschätzt und zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede.

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 1.000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer pränatalen 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 den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20-mg-Dosis.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Povidon K12
Crospovidon (Typ B)
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O

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

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen
PVC/ACLAR/PVC-Aluminium-Blisterpackungen
PVC/ACLAR/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen
PVC//PVdC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen zu 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56, 84 oder 120 Filmtabletten in Blisterpackungen oder 60 x 1 Filmtablette in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

91431.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Oktober 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig