

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstige Bestandteile:

Jede Filmtablette enthält 245 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orange und mandelförmige Tabletten mit dem Aufdruck „4467“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1) bei Erwachsenen.

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

ADCIRCA ist verfügbar als 20 mg Filmtabletten zum Einnehmen.

Dosierung

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 x 20 mg) und kann zum Essen oder unabhängig davon eingenommen werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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 ADCIRCA nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung mit 10 mg Einzeldosen 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. 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 unter-

sucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ADCIRCA wurde bisher bei Personen unter 18 Jahren nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Schwere Hypotonie (< 90/50 mm Hg).

– 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 Stickstoff-monoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von ADCIRCA bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen. (Siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist ADCIRCA kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE 5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 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.

Wie auch andere PDE 5 Inhibitoren besitzt Tadalafil eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit be-

stimmten 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.

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von ADCIRCA und anderen PDE 5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung sofort 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.

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

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

Bei Männern die mit PDE 5-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 Penistgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

ADCIRCA 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.

Bei Patienten, die Alpha,-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von ADCIRCA zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

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).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von ADCIRCA mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie ADCIRCA nicht in solchen Kombinationen einnehmen dürfen.

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.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)

Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (10 mg) auf das Doppelte und C_{max} um 15 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22 %.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2 × täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (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 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 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 seiner Metabolite nicht. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von ADCIRCA und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Antibiotische Substanzen (z. B. Rifampicin)

Rifampicin (600 mg täglich), ein CYP3A4-Induktor reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und 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 ADCIRCA an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (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 erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil (10 und 20 mg) besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe 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 Studienteilnehmern 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.

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.

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).

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 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 Sulfatierung im Darm 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 Sulfatierung im Darm durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf ADCIRCA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, aufgetreten bei $\geq 10\%$ der Patienten im Tadalafil-40-mg-Behandlungsarm, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Epipharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und

im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der Placebo kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit ADCIRCA 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 Nebenwirkungen war niedrig (ADCIRCA 11 %, Placebo 16 %). Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die ausschlaggebende Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folgestudie zur Langzeitbeobachtung über. Die verabreichten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Die Tabelle auf Seite 4 listet alle Nebenwirkungen auf, die während der Placebo kontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die ADCIRCA einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige unerwünschte Ereignisse/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 pivotalen Placebo-kontrollierten Studie von ADCIRCA eingestuft.

Nebenwirkungen

Häufigkeitsangaben geschätzte: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

c. Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

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 unerwünschten Ereignisse 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: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE 08.

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE 5), 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. PDE 5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE 5 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 PDE 5-Inhibitor ist. PDE 5 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 PDE 5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE 5 als auf PDE 1, PDE 2 und PDE 4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE 5 als auf PDE 3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE 3 höhere Selektivität für PDE 5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE 3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE 5 etwa 700-fach stärker als auf PDE 6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE 5 als auf PDE 7 bis PDE 10.

Wirksamkeit bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)

Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, 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 (offener Ductus botalli)), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durch-

schnittsalter 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; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (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 wider zu spiegeln. 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; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (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; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (im Mittel 44 Meter, 95 % CI: 19,7; 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der „Tadalafil 40 mg“- und Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei 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 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-Kompo-

ADCIRCA® 20 mg Filmtabletten

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)	Nicht bekannt ¹
Erkrankungen des Immunsystems				
	Überempfindlichkeitsreaktionen ⁵			Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen ⁶	Ohnmacht, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung) ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
Augenerkrankungen				
	Verschwommenes Sehen			Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss, Gesichtsfeldausfall
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus		Plötzliche Taubheit
Herzerkrankungen				
	Brustschmerz ² , Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt ²
Gefäßerkrankungen				
Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epipharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/Beschwerden ³)	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Hautausschlag (Rash)	Urtikaria ⁵ , Hyperhidrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermie		Länger andauernde Erektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

- (1) Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Ereignisse 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 Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, 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 unerwünschten Ereignisse 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 das unerwünschte Ereignis während der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA aufgetreten ist.
- (6) Siehe Abschnitt c).

nenten 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 die pulmonalen Arterien drucke ($-4,3 \text{ mmHg}$) und den pulmonalen Gefäßwiderstand ($-209 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$) im Vergleich zur Basiserhebung ($p < 0,05$). Allerdings, zeigen *post hoc* Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Behandlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Langzeit-Behandlung

357 Patienten der Placebo kontrollierten 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-Minutengehstrecke 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 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbscheidungs (blau/grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE 6 verglichen mit PDE 5. 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.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 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 kann ADCIRCA 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.

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 Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE 5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist, bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Ausscheidung

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 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.

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 25 % höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser

Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg–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 terminalem Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer

ADCIRCA® 20 mg Filmtabletten

prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 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,
Croscarmellose-Natrium,
Hyprolose,
mikrokristalline Cellulose,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E 171),
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172),
Eisen (III)-oxid (E 172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PE/PCTFE Blisterpackungen in Faltschachteln mit 28 und 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1–5
NL-3991 RA Houten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/005
EU/1/08/476/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2013

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

28 Tab.
56 Tab.
28 Tab. (Klinikpackung)

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin