

Cialis®

LILLY

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Tadalafil.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso obducto.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erektile Dysfunktion.

Cialis kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Cialis ist nicht für die Anwendung bei Frauen geeignet.

Dosierung/Anwendung

Anwendung bei erwachsenen Männern

Cialis darf nicht mehr als einmal pro Tag eingenommen werden.

Filmtabletten zu 10 und 20 mg

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

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg und soll nur vor einer erwarteten sexuellen Aktivität eingenommen werden. Cialis kann zwischen 30 Minuten und bis zu 36 Stunden vor der sexuellen Aktivität eingenommen werden. Bei Patienten, bei welchen Cialis 10 mg keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Maximaldosis ist 20 mg täglich. Die tägliche Einnahme von 10 und 20 mg über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen. Das optimale Zeitfenster und die optimale Dosis müssen individuell ermittelt werden. Die Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten.

Filmtabletten zu 2,5 und 5 mg

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

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 2,5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Bei ungenügender Wirksamkeit kann die Dosis auf maximal 5 mg pro Tag erhöht werden.

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

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

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Die tägliche Anwendung von Tadalafil wird bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mässiger Leberfunktionsstörung (Child Pugh A und B) beträgt die empfohlene Dosis 10 mg nach Bedarf.

Die tägliche Anwendung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung klinisch nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberfunktionsstörung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Bei schwerer Leberinsuffizienz darf Cialis nicht angewendet werden (vgl. «Kontraindikationen»).

Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Cialis darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

Kontraindikationen

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

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

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

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

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

Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat.

Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II oder höher) während der letzten 6 Monate.

Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (<90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie.

Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Vor Beginn jeder Behandlung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status des Patienten erheben, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko verbunden ist. Tadalafil hat gefässerweiternde Eigenschaften, die eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung bewirken (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe «Kontraindikationen»).

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

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

Es existieren begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von Cialis bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C).

Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht und wird bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mässiger Leberfunktionsstörung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

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

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

Wenn Cialis an Patienten verschrieben wird, die potente CYP3A4-Inhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Erythromycin) einnehmen, ist Vorsicht geboten, da eine erhöhte Tadalafil-Exposition (AUC) bei Kombination mit diesen Arzneimitteln beobachtet wurde (siehe «Interaktionen»).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten eines plötzlichen Sehverlusts auf einem oder beiden Augen alle PDE5-Hemmer, einschliesslich Cialis, sofort absetzen und sich in ärztliche Behandlung begeben müssen. Ein solches Ereignis kann ein Zeichen für eine nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) sein, die eine Verminderung der Sehkraft bis hin zum permanenten Verlust des Sehvermögens zur Folge haben kann. NAION wurde nach Markteinführung in seltenen Fällen in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von PDE5-Hemmern beobachtet. Ob diese Ereignisse direkt mit der Einnahme von PDE5-Hemmern oder mit Risikofaktoren in Zusammenhang stehen, die bei den betreffenden Patienten bereits vorhanden waren, lässt sich nicht ermitteln. Die meisten, aber nicht alle betroffenen Patienten zeigten vorbestehende Risikofaktoren für die Entwicklung eines NAION, z.B. eine geringe Cup/Disc Ratio («crowded disc»), Diabetes, arterielle Hypertonie, Alter über 50, Koronarangiopathien, Hyperlipidämie oder Rauchen. Ärzte sollten ihre Patienten in diesem Zusammenhang auch darüber aufklären, dass Personen, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ein erhöhtes NAION-Risiko aufweisen.

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

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

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

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

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

Interaktionen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

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

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

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

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

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

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

Ein durch den H_2 -Antagonisten Nizatidin induzierter Anstieg des Magen-pH-Werts hat keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tadalafil.

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

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

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

Tadalafil hat weder eine klinisch relevante Wirkung auf die AUC von S- und R-Warfarin (CYP2C9-Substrat) noch einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombinzeit.

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

Pharmakodynamische Interaktionen

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

In einer klinischen Studie wurde 150 Personen, die 7 Tage lang täglich 20 mg Tadalafil erhielten, zu verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten Tadalafil-Dosis 0,4 mg Nitroglycerin sublingual verabreicht. Wenn die sublinguale Einnahme von Nitroglycerin innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Tadalafil erfolgte, kam es zu einer Verstärkung der hypotensiven Wirkung. Diese Interaktion war nicht mehr nachweisbar, wenn seit der letzten Tadalafil-Dosis 48 Stunden vergangen waren. Wenn bei einem Patienten, dem Cialis (2,5 mg – 20 mg) verschrieben wurde, die Verabreichung von Nitrat in einer lebensbedrohlichen Situation als medizinisch notwendig erachtet wird, sollten mindestens 48 Stunden seit der letzten Cialis-Dosis vergangen sein, bevor die Nitrat-Verabreichung in Betracht gezogen wird. Unter diesen Umständen sollten Nitrate nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit angemessenem hämodynamischem Monitoring erfolgen.

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

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

An einer jeweils begrenzten Anzahl gesunder Probanden wurde auch die Interaktion von Tadalafil mit den selektiven α_1 -Rezeptorenblockern Alfuzosin und Tamsulosin untersucht. Dort fand sich kein klinisch relevanter Effekt von Tadalafil auf die durch Alfuzosin oder Tamsulosin verursachten Blutdruckveränderungen. Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Rezeptorblockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, insbesondere bei älteren Patienten. Die Behandlung sollte mit der minimalen Dosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

Tadalafil hat keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

Schwangerschaft/Stillzeit

Cialis ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

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

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

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

Unerwünschte Wirkungen

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen genannt, welche in placebokontrollierten Studien der Phase III unter Cialis beobachtet wurden. Eingeschlossen sind hier sowohl die Daten aus Studien mit einer Dosierung von 10–20 mg bei Bedarf als auch

jene der Studien mit täglicher Einnahme von 2,5–5 mg. Einige unerwünschte Wirkungen wurden unter den höheren Dosierungen häufiger beobachtet. Bei Patienten >75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$ – $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$ – $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen (14,5%, Placebo 5,5%).

Häufig: Schwindel.

Augen

Gelegentlich: Schwellung der Augenlider, als «Augenschmerzen» und «Bindehauthyperämie» beschriebene Empfindungen.

Gefässe

Häufig: Flushing.

Respirationstrakt

Häufig: verstopfte Nase.

Gastrointestinaltrakt

Sehr häufig: Dyspepsie (12,3%, Placebo 1,8%).

Muskelskelettsystem

Häufig: Myalgien, Rückenschmerzen.

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

Seit der Markteinführung wurde zusätzlich über die nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen nach Einnahme von Cialis berichtet. Da es sich hierbei häufig um Spontanmeldungen handelt, ist bei einigen unerwünschten Wirkungen die Abschätzung einer Häufigkeit nicht möglich.

Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nervensystem

Selten: Migräne.

Häufigkeit nicht bekannt: transiente Amnesie, Krampfanfälle.

Augen

Gelegentlich: Verschwommensehen.

Selten: Gesichtsfeldausfall.

Häufigkeit nicht bekannt: nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), retinaler Venenverschluss (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ohr und Innenohr

Es liegen Einzelmeldungen über ein- oder beidseitige, akute Hörminderungen bis hin zur (irreversiblen) Taubheit vor, gelegentlich zusammen mit Tinnitus und/oder Schwindel. Ob diese in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Hemmern, einschliesslich Cialis, stehen, ist nicht geklärt.

Herz

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.

Selten: Myokardinfarkt.

Häufigkeit nicht bekannt: instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Herztod.

Gefässe

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

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

Respirationstrakt

Gelegentlich: Epistaxis.

Gastrointestinaltrakt

Häufig: abdominale Beschwerden.

Gelegentlich: gastro-ösophagealer Reflux.

Haut

Gelegentlich: Hautausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis.

Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson Syndrom, exfoliative Dermatitis.

Reproduktionssystem und Brust

Selten: lang andauernde Erektionen.

Häufigkeit nicht bekannt: Priapismus.

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Brustschmerz.

Selten: Gesichtssödem.

Überdosierung

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

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

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G04BE08

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmer der zyklischen Guanosinmonophosphat-(cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). PDE5 ist ein Enzym, das man in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum findet, aber auch in der glatten Gefäss- und Eingeweidemuskulatur sowie in Skelettmuskeln, Lunge, Nieren, Cerebellum und Thrombozyten. Die Wirkung von Tadalafil auf PDE5 ist potenter als auf andere Phosphodiesterasen, insbesondere gegenüber den im Herz-Kreislauf-System wirkenden PDE's:

- >10'000fach potenter als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in den Blutgefässen gefunden wurde. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst.
- >10'000fach potenter als auf PDE1, PDE2, PDE4, PDE7 (Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefässen, in den Leukozyten der Leber, im Skelettmuskel und in anderen Organen gefunden wurden).
- >9'000fach potenter als auf PDE8, PDE9, PDE10.
- Ca. 700fach potenter als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist.
- 14fach potenter als auf PDE11.

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

Klinische Studien

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

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

Es wurden keine Auswirkungen auf Sehschärfe, Pupillenreaktion, intraokulären Druck oder Elektroretinogramm festgestellt. In allen klinischen Studien waren Berichte über Veränderungen des Farbsehens selten (<0,1%). Mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test wurde keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau/grün) festgestellt.

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

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

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

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

Die tägliche Einnahme von Tadalafil wurde in 3 klinischen Studien in Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg an insgesamt n= 853 Patienten im Alter von 21–82 Jahren mit erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und unterschiedlichen Schweregrades untersucht (davon 1 Studie bei Diabetikern). In allen drei Studien hatte die Mehrzahl der Patienten auf eine vorausgegangene bedarfsweise Therapie mit PDE5-Inhibitoren angesprochen. In den beiden Studien bei Nicht-Diabetikern betrug die Rate erfolgreicher Versuche unter Cialis 5 mg 57% bzw. 67%, unter 2,5 mg 50% und unter Placebo 31% bzw. 37%. In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion infolge eines Diabetes (n= 298) lagen die entsprechenden Raten unter Cialis 5 mg bei 41%, unter 2,5 mg bei 46% und unter Placebo bei 28%.

Pharmakokinetik

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

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolismus

Tadalafil wird überwiegend in der Leber mittels CYP3A4 metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist an PDE5 mindestens 13'000fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirksamkeit des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61% der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36%).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Die AUC von Tadalafil unterscheidet sich bei leichter und mässiger Leberinsuffizienz (Child Pugh A und B) nicht klinisch relevant von jener bei Gesunden. Daten über die Anwendung von Dosen >10 mg Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen nicht vor (siehe auch «Kontraindikationen»).

Präklinische Daten

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

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

Sonstige Hinweise

Halbbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung bei 15–25 °C aufbewahren.

Zulassungsnummer

56018 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Eli Lilly (Suisse) SA, Vernier/Genève.

Stand der Information

Juli 2010.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2011 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [03.02.2011]