

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talmanco 20 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 237,9 mg Lactose (234,5 mg als Lactose und 3,4 mg als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eine weiße, runde, bikonexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, (ungefähr 10,7 mm Durchmesser) mit der Prägung „M“ auf einer Seite der Tablette und „TA20“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene

Talmanco ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller 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

Talmanco ist angezeigt zur 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 x 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	40 mg (zwei 20 mg Tabletten) einmal täglich
Körpergewicht ≥ 40 kg	20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen
Körpergewicht < 40 kg	(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, 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).

Pädiatrische Population (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 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Talmanco ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können unabhängig von Mahlzeiten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden

### 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 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 Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) Hemmern, 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 Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung (Pulmonary Venous 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 Obstruktion des linksventrikulären Auswurftrakts, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird 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 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie Tadalafil nicht mit diesen Arzneimitteln kombinieren sollen.

#### 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 mit bekannter Wirkung

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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 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 2x 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 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  $C_{max}$  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 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 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 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.

###### 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  $C_{max}$  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 Sulfatierung im Darm 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.

#### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-Populationsanalysen 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 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 Tadalafil während der Schwangerschaft verzichtet werden.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei sich daran anschließende klinische Studien zeigen, 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  $\geq 10\%$  der Patienten im Tadalafil-40 mg-Behandlungsarm, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

In der Placebo-kontrollierten 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 Nebenwirkungen war niedrig (Tadalafil 11 %, Placebo 16 %). Drei-

hundertsevenundfünfzig (357) Patienten, die die ausschlaggebende 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

Die folgende Tabelle listet alle Nebenwirkungen auf, die während der Placebo-kontrollierten 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 pivotalen Placebo-kontrollierten Studie von Tadalafil eingestuft.

Häufigkeitsangaben geschätzt: 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
	Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>5</sup>			Angioödem
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen <sup>6</sup>	Ohnmacht, Migräne <sup>5</sup>	Krampfanfälle <sup>5</sup> , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung) <sup>5</sup>		Schlaganfall <sup>2</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Verschwommenes Sehen			Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenerkrankungen, Gefäßverschluss, Gesichtsfeldausfall, zentrale seröse Chorioretinopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus		Plötzliche Taubheit
<i>Herzkrankungen</i>				
	Palpitationen <sup>2, 5</sup>	Plötzlicher Herztod <sup>2, 5</sup> , Tachykardie <sup>2, 5</sup>		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt <sup>2</sup>
<i>Gefäßkrankungen</i>				
Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/ Beschwerden <sup>3</sup> )	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
	Hautausschlag (Rash)	Urtikaria <sup>5</sup> , Hyperhidrosis (Schwitzen) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</i>				
Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
		Hämaturie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt <sup>1</sup>
	Vermehrte uterine Blutung <sup>4</sup>	Priapismus <sup>5</sup> , Penishämorrhagie, Hämato-spermie		Länger andauernde Erektionen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	Gesichtsödem, Brustschmerz <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

<sup>3</sup> Die derzeitigen MedDRA Bezeichnungen schließen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.

<sup>4</sup> Klinische nicht-MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung, wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

<sup>5</sup> 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 Tadalafil aufgetreten ist.

<sup>6</sup> 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 Tadalafil 20 mg behandelt (Kohorte mittleres Gewicht,  $\geq 25$  kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht,  $\geq 40$  kg), und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei  $\geq 2$  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 (Phase 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  $\geq 5$  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  $5,7 \pm 5,3$  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 ( $\geq 5$  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 % ( $\geq 3$  Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8 %). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil assoziiert.

#### 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: <https://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, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen 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, 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 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 (offener Ductus botalli)), 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%) 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 Wirkstoffkonzentration 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 Placebo-gruppe 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-Indexes 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-Komponenten 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 Arteriendrucke (-4,3 mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn\*s/cm<sup>5</sup>) 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 unterscheiden.

#### 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 Farbunterscheidung (blau / grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten ( $< 0,1\%$ ).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 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 %]) wog  $\geq 40$  kg und erhielt 40 mg, die übrigen (10 [28,6 %]) wogen  $\geq 25$  kg bis  $< 40$  kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Gesamtpopulation 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-Gehtests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren, die entwicklungs-gemäß in der Lage waren, einen 6-Minuten-Gehtest durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measures) betrug die Veränderung des Kleinste-Quadrat-Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6-Minuten-Gehtest 60 (SE: 20,4) Meter bei Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von  $\geq 2$  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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Tadalafil Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- $\infty$ ) im nüchternen Zustand bioäquivalent sind. Die  $t_{max}$  der Suspension zum Einnehmen liegt etwa 1 Stunde später als die der Tabletten, der Unterschied wurde jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Während die Tabletten unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden können, sollte die Suspension zum Einnehmen auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird meist 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Tadalafil Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- $\infty$ ) bioäquivalent sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption der Filmtabletten werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher können Tadalafil-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Auswirkung von Mahlzeiten auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der Tadalafil-Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht. Daher sollte die Tadalafil-Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen 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 Cytochrom P450 (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 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 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 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.

##### 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  $\geq 2$  Jahre und mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende  $C_{max}$  ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 40$  kg, die 40 mg täglich ein-

nehmen. 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 Potentialklassen 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 toxiologischen 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

Povidon (K-25)  
Natriumdodecylsulfat  
Poloxamer 188  
Lactose  
Mikrokristalline Cellulose (PH 101)  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

### 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 Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 28 und 56 Filmtabletten.

Perforierte PVC/PE/PVdC-Alu-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 28x1 und 56x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1153/001  
EU/1/16/1153/002  
EU/1/16/1153/003  
EU/1/16/1153/004

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Januar 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. November 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf  
Telefon: 0800 0700 800

## 13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES IN DEUTSCHLAND

PVC/PE/PVdC-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 56 Filmtabletten.

### ERGÄNZUNG ZU ABSCHNITT 5.1

In der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Codes wird Tadalafil auch wie folgt klassifiziert: Antihypertensiva zur Behandlung der arteriellen pulmonalen Hypertonie (C02KX07)