

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die 10 mg Tabletten sind hellgelb und mandelförmig, mit der Markierung "C 10" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

CIALIS kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Anwendung bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Bei Patienten, bei denen sich nach Einnahme von 10 mg keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 min vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Da keine Langzeit-Sicherheitsdaten für den längerfristigen täglichen Gebrauch vorliegen und weil die Tadalafilwirkung normalerweise länger als einen Tag anhält, wird von einer regelmäßigen täglichen Einnahme des Arzneimittels deutlich abgeraten. Siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, letzter Absatz, und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

Anwendung bei älteren Männern

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Anwendung bei Männern mit Leberfunktionsstörung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung

durchführen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen höher als 10 mg Tadalafil vor. (Siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Anwendung bei Männern mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid / cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von CIALIS bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, sollten Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen und daher ist die Anwendung von Tadalafil kontraindiziert:

- 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 Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) 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.

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn jedweder 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 Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3. Kontraindikationen).

Schwerwiegende kardiovaskulären Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfälle und vorübergehende ischämische Attacken ereigneten sich während der klinischen Studien mit CIALIS. Auch Hypertonie und Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie) wurden selten in klinischen Studien beobachtet. Bei den meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Allerdings ist es nicht möglich, mit Gewissheit zu festzustellen, ob die Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit den Risikofaktoren stehen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C); vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen:

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, 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.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen 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.

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion sollte die Bestimmung möglicher zugrundeliegender Ursachen einschließen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen. Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

CIALIS darf bei Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Bei Patienten, die alpha(1)-Blocker wie Doxazosin einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von CIALIS zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Daher wird die Kombination von Tadalafil und alpha-Blockern 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 dieser Arzneimittel beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von CIALIS mit anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Daher wird die Anwendung solcher Kombinationen nicht empfohlen.

Bei Hunden, denen Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen 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 20mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Die Ergebnisse von zwei 6-Monatsstudien in Probanden legen nahe, dass diese Wirkung beim Menschen unwahrscheinlich ist (siehe Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Auswirkungen einer täglichen Dosierung über einen längeren Zeitraum sind nicht untersucht. Daher wird von einer regelmäßigen täglichen Anwendung deutlich abgeraten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut. Ein selektiver CYP3A4 Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC von Tadalafil (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 von Tadalafil (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22%. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2 x 200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Obwohl die spezifischen Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, sollten andere Protease-Inhibitoren wie Saquinavir, und andere CYP3A4 Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft mit Vorsicht gleichzeitig gegeben werden, da zu erwarten ist, dass sie den Tadalafil-Plasmaspiegel erhöhen. Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8. aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Die Rolle von Transportmolekülen (z.B. p-Glycoprotein) bei der Verteilung von Tadalafil ist nicht bekannt. Daher besteht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die durch Inhibierung von Transportmolekülen hervorgerufen werden.

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88%, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg Dosis). Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe anderer CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil senkt.

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (10 and 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Gabe von CIALIS an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Entsprechend den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden 7 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Tadalafil und 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zu verschiedenen Zeitpunkten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. So sollten, falls bei einem CIALIS Patienten die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, mindestens 48 Stunden seit der letzten CIALIS-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen wird. Nitrate sollten in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung mit einer angemessenen hämodynamischen Kontrolle gegeben werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil eine klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance solcher Arzneimittel bewirkt, die durch CYP450-Isoformen metabolisiert werden. Studien haben bestätigt, dass Tadalafil CYP450-Isoformen, einschließlich CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 und CYP2C19, weder inhibiert noch induziert.

Tadalafil (10 und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Tadalafil (10 und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei

gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede des Nebenwirkungsspektrums bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch sollten Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

Bei Probanden, die gleichzeitig Tadalafil (20 mg) und Doxazosin (8 mg täglich), einen alpha(1)-adrenergen Rezeptorblocker, erhielten, zeigte sich eine Verstärkung der blutdruck-senkenden Wirkung von Doxazosin. Dieser Effekt war 12 Stunden nach der Applikation noch vorhanden und verschwand im allgemeinen nach 24 Stunden. Die Zahl der Probanden mit einer potentiell klinisch signifikanten Blutdrucksenkung (stehend) war bei Gabe der Kombination größer. Bei einigen Probanden trat Schwindel auf, Fälle von Ohnmacht wurden jedoch nicht berichtet. Die Gabe niedrigerer Doxazosin-Dosen wurde nicht untersucht. Daher wird die Kombination von Tadalafil und alpha-Blockern nicht empfohlen. In einer Studie mit 18 Probanden hatte Tadalafil (10 und 20mg) keine klinisch signifikante Wirkung auf Blutdruckveränderungen, die durch Tamsulosin, einen selektiven alpha (1A) adrenergen Rezeptorblocker ausgelöst wurden. Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse auf andere alpha (1A) adrenerge Rezeptorblocker übertragbar sind.

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von Tadalafil und Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde dabei so verabreicht, dass die Alkohol-Absorption maximiert war (keine Nahrungsaufnahme seit dem vorangegangenen Abend bis 2 Stunden nach der Alkohol-Gabe). 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. Bei Verabreichung von Tadalafil mit geringeren Alkoholmengen (0,6g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Tadalafil zeigte eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol; eine ähnliche Erhöhung kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, obwohl die klinischen Auswirkungen unbekannt sind.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zeigte sich bei der Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute). Obwohl dieser Effekt geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, sollte er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert. Es gibt keine Studien mit Tadalafil bei Schwangeren.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist zu erwarten, dass CIALIS keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um eine mögliche Wirkung zu untersuchen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf CIALIS reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Dyspepsie, siehe nachstehende Tabellen.

Tabelle 1			
<i>Sehr häufige Nebenwirkungen (>1/10)</i>			
Organsystem	Nebenwirkung	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Nervensystem	Kopfschmerz	14,5	5,5
Gastrointestinaltrakt	Dyspepsie	12,3	1,8

Tabelle 2			
<i>Häufige Nebenwirkungen (>1/100, <1/10)</i>			
Organsystem	Nebenwirkung	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Nervensystem	Schwindel	2,3	1,8
Gefäße	Hautrötung	4,1	1,6
Respiratorisch, thorakal und mediastinal	Verstopfte Nase	4,3	3,2
Bewegungsapparat und Bindegewebe	Rückenschmerzen	6,5	4,2
	Muskelschmerzen	5,7	1,8

Eine Schwellung der Augenlider, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden und Bindehautrötung sind gelegentlich auftretende Nebenwirkungen.

Die in Zusammenhang mit Tadalafil berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig.

Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu Nebenwirkungen begrenzt.

Seit Markteinführung wurde sehr selten über lang andauernde Erektionen und Priapismus berichtet.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten gegeben. Die unerwünschten Ereignisse waren 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 G04B E).

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus Caverosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penisgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Caverosum, 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.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS zu bestimmen. CIALIS zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte CIALIS 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 zwei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von CIALIS 10 und 20 mg bei einer täglichen Dosierung über 6 Monate auf die Spermatogenese zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen keinen Unterschied zu Placebo hinsichtlich des Anteils der Männer mit einer Reduktion der Spermienkonzentration um 50 % oder mehr. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo bei beiden Dosierungen keine Nebenwirkungen in Bezug auf die mittlere Spermienzahl, Morphologie oder Beweglichkeit der Spermien beobachtet. In der Studie mit einer täglichen Gabe von 10 mg CIALIS über 6 Monate zeigte sich eine Verringerung der mittleren Spermienkonzentration im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt wurde bei der Studie, in der die höhere Dosierung, 20 mg CIALIS, täglich über 6 Monate gegeben wurde, nicht festgestellt. Zusätzlich wurde keine Wirkung auf die mittleren Konzentrationen von Testosteron, luteinisierendem Hormon oder follikelstimulierendem Hormon weder bei 10, noch bei 20 mg CIALIS im Vergleich zu Placebo festgestellt. Die Auswirkungen einer täglichen Dosierung über einen längeren Zeitraum sind nicht bekannt. Siehe auch Abschnitte 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit.

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg an 3250 Patienten untersucht. Die Patienten litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ausprägung (leicht, mäßig, schwer), Ätiologie, Alter (von 21 – 86 Jahre) und ethnischer Zugehörigkeit. Die meisten Patienten berichteten über eine schon mindestens ein Jahr andauernde erektile Dysfunktion. In den primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation berichteten 81% der Patienten über eine verbesserte Erektion unter CIALIS im Vergleich zu 35% unter Placebo. Ebenso berichteten Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Schweregrade über eine Verbesserung der Erektion nach der Einnahme von CIALIS (86% bei geringer, 83% bei mittlerer und 72% bei schwerer erektiler Dysfunktion im Vergleich zu 45%, 42% und 19% bei Placebo). Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, waren in den primären Wirksamkeitsstudien bei 75% der mit CIALIS behandelten Patienten erfolgreich, verglichen mit 32% unter Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 2 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 CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, 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.

Ausscheidung

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% der Dosis).

Linearität / Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil ist bei gesunden Probanden im Hinblick auf Zeit und Dosis linear. Über den Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis. Eine Steady State Plasmakonzentration wird bei einmal-täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Die mit dem Populationsansatz bestimmte Pharmakokinetik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion ist der bei Personen ohne erektile Dysfunktion vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Bioverfügbarkeit (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 - 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern 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 Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41% erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörung

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg vor.

Diabetiker

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität sowie zum karzinogenen Potential, geben die präklinischen Daten keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg täglich erhielten, gab es keine Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurde, 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 Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen 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 20mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitte 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
Hyprolose,
mikrokristalline Cellulose,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E171),
Eisenoxidhydrat (E172),

Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PE/Aclar Blisterpackung in Faltschachteln mit 4 Tabletten zu 10 mg.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/001

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. November 2002

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die 20 mg Tabletten sind gelb und mandelförmig, mit der Markierung "C 20" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

CIALIS kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Anwendung bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Bei Patienten, bei denen sich nach Einnahme von 10 mg keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 min vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Da keine Langzeit-Sicherheitsdaten für den längerfristigen täglichen Gebrauch vorliegen und weil die Tadalafilwirkung normalerweise länger als einen Tag anhält, wird von einer regelmäßigen täglichen Einnahme des Arzneimittels deutlich abgeraten. Siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, letzter Absatz, und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

Anwendung bei älteren Männern

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Anwendung bei Männern mit Leberfunktionsstörung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung

durchführen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen höher als 10 mg Tadalafil vor. (Siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Anwendung bei Männern mit Diabetes

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid / cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von CIALIS bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, sollten Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen und daher ist die Anwendung von Tadalafil kontraindiziert:

- 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 Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) 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.

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn jedweder 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 Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3. Kontraindikationen).

Schwerwiegende kardiovaskulären Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfälle und vorübergehende ischämische Attacken ereigneten sich während der klinischen Studien mit CIALIS. Auch Hypertonie und Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie) wurden selten in klinischen Studien beobachtet. Bei den meisten Patienten, bei denen diese Ereignisse beobachtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Allerdings ist es nicht möglich, mit Gewissheit zu festzustellen, ob die Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit den Risikofaktoren stehen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C); vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen:

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, 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.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen 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.

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion sollte die Bestimmung möglicher zugrundeliegender Ursachen einschließen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen. Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

CIALIS darf bei Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Bei Patienten, die alpha(1)-Blocker wie Doxazosin einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von CIALIS zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Daher wird die Kombination von Tadalafil und alpha-Blockern 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 dieser Arzneimittel beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von CIALIS mit anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Daher wird die Anwendung solcher Kombinationen nicht empfohlen.

Bei Hunden, denen Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen 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 20mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Semiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Die Ergebnisse von zwei 6-Monatsstudien in Probanden legen nahe, dass diese Wirkung beim Menschen unwahrscheinlich ist (siehe Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Auswirkungen einer täglichen Dosierung über einen längeren Zeitraum sind nicht untersucht. Daher wird von einer regelmäßigen täglichen Anwendung deutlich abgeraten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut. Ein selektiver CYP3A4 Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC von Tadalafil (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 von Tadalafil (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22%. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2 x 200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Obwohl die spezifischen Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, sollten andere Protease-Inhibitoren wie Saquinavir, und andere CYP3A4 Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft mit Vorsicht gleichzeitig gegeben werden, da zu erwarten ist, dass sie den Tadalafil-Plasmaspiegel erhöhen. Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8. aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Die Rolle von Transportmolekülen (z.B. p-Glycoprotein) bei der Verteilung von Tadalafil ist nicht bekannt. Daher besteht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die durch Inhibierung von Transportmolekülen hervorgerufen werden.

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88%, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg Dosis). Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe anderer CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil senkt.

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (10 and 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Gabe von CIALIS an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Entsprechend den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden 7 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Tadalafil und 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zu verschiedenen Zeitpunkten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. So sollten, falls bei einem CIALIS Patienten die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, mindestens 48 Stunden seit der letzten CIALIS-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen wird. Nitrate sollten in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung mit einer angemessenen hämodynamischen Kontrolle gegeben werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil eine klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance solcher Arzneimittel bewirkt, die durch CYP450-Isoformen metabolisiert werden. Studien haben bestätigt, dass Tadalafil CYP450-Isoformen, einschließlich CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 und CYP2C19, weder inhibiert noch induziert.

Tadalafil (10 und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Tadalafil (10 und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei

gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede des Nebenwirkungsspektrums bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch sollten Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

Bei Probanden, die gleichzeitig Tadalafil (20 mg) und Doxazosin (8 mg täglich), einen alpha(1)-adrenergen Rezeptorblocker, erhielten, zeigte sich eine Verstärkung der blutdruck-senkenden Wirkung von Doxazosin. Dieser Effekt war 12 Stunden nach der Applikation noch vorhanden und verschwand im allgemeinen nach 24 Stunden. Die Zahl der Probanden mit einer potentiell klinisch signifikanten Blutdrucksenkung (stehend) war bei Gabe der Kombination größer. Bei einigen Probanden trat Schwindel auf, Fälle von Ohnmacht wurden jedoch nicht berichtet. Die Gabe niedrigerer Doxazosin-Dosen wurde nicht untersucht. Daher wird die Kombination von Tadalafil und alpha-Blockern nicht empfohlen. In einer Studie mit 18 Probanden hatte Tadalafil (10 und 20mg) keine klinisch signifikante Wirkung auf Blutdruckveränderungen, die durch Tamsulosin, einen selektiven alpha (1A) adrenergen Rezeptorblocker ausgelöst wurden. Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse auf andere alpha (1A) adrenerge Rezeptorblocker übertragbar sind.

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von Tadalafil und Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde dabei so verabreicht, dass die Alkohol-Absorption maximiert war (keine Nahrungsaufnahme seit dem vorangegangenen Abend bis 2 Stunden nach der Alkohol-Gabe). 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. Bei Verabreichung von Tadalafil mit geringeren Alkoholmengen (0,6g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Tadalafil zeigte eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol; eine ähnliche Erhöhung kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, obwohl die klinischen Auswirkungen unbekannt sind.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zeigte sich bei der Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute). Obwohl dieser Effekt geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, sollte er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert. Es gibt keine Studien mit Tadalafil bei Schwangeren.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist zu erwarten, dass CIALIS keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um eine mögliche Wirkung zu untersuchen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf CIALIS reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Dyspepsie, siehe nachstehende Tabellen.

Tabelle 1			
<i>Sehr häufige Nebenwirkungen (>1/10)</i>			
Organsystem	Nebenwirkung	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Nervensystem	Kopfschmerz	14,5	5,5
Gastrointestinaltrakt	Dyspepsie	12,3	1,8

Tabelle 2			
<i>Häufige Nebenwirkungen (>1/100, <1/10)</i>			
Organsystem	Nebenwirkung	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Nervensystem	Schwindel	2,3	1,8
Gefäße	Hautrötung	4,1	1,6
Respiratorisch, thorakal und mediastinal	Verstopfte Nase	4,3	3,2
Bewegungsapparat und Bindegewebe	Rückenschmerzen	6,5	4,2
	Muskelschmerzen	5,7	1,8

Eine Schwellung der Augenlider, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden und Bindehautrötung sind gelegentlich auftretende Nebenwirkungen.

Die in Zusammenhang mit Tadalafil berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig.

Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu Nebenwirkungen begrenzt.

Seit Markteinführung wurde sehr selten über lang andauernde Erektionen und Priapismus berichtet.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten gegeben. Die unerwünschten Ereignisse waren 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 G04B E).

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5). Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus Cavernosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penisgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

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.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS zu bestimmen. CIALIS zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte CIALIS 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 zwei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von CIALIS 10 und 20 mg bei einer täglichen Dosierung über 6 Monate auf die Spermatogenese zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen keinen Unterschied zu Placebo hinsichtlich des Anteils der Männer mit einer Reduktion der Spermienkonzentration um 50 % oder mehr. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo bei beiden Dosierungen keine Nebenwirkungen in Bezug auf die mittlere Spermienzahl, Morphologie oder Beweglichkeit der Spermien beobachtet. In der Studie mit einer täglichen Gabe von 10 mg CIALIS über 6 Monate zeigte sich eine Verringerung der mittleren Spermienkonzentration im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt wurde bei der Studie, in der die höhere Dosierung, 20 mg CIALIS, täglich über 6 Monate gegeben wurde, nicht festgestellt. Zusätzlich wurde keine Wirkung auf die mittleren Konzentrationen von Testosteron, luteinisierendem Hormon oder follikelstimulierendem Hormon weder bei 10, noch bei 20 mg CIALIS im Vergleich zu Placebo festgestellt. Die Auswirkungen einer täglichen Dosierung über einen längeren Zeitraum sind nicht bekannt. Siehe auch Abschnitte 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit.

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg an 3250 Patienten untersucht. Die Patienten litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ausprägung (leicht, mäßig, schwer), Ätiologie, Alter (von 21 – 86 Jahre) und ethnischer Zugehörigkeit. Die meisten Patienten berichteten über eine schon mindestens ein Jahr andauernde erektile Dysfunktion. In den primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation berichteten 81% der Patienten über eine verbesserte Erektion unter CIALIS im Vergleich zu 35% unter Placebo. Ebenso berichteten Patienten mit erektiler Dysfunktion aller Schweregrade über eine Verbesserung der Erektion nach der Einnahme von CIALIS (86% bei geringer, 83% bei mittlerer und 72% bei schwerer erektiler Dysfunktion im Vergleich zu 45%, 42% und 19% bei Placebo). Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, waren in den primären Wirksamkeitsstudien bei 75% der mit CIALIS behandelten Patienten erfolgreich, verglichen mit 32% unter Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 2 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 CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, 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.

Ausscheidung

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% der Dosis).

Linearität / Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil ist bei gesunden Probanden im Hinblick auf Zeit und Dosis linear. Über den Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis. Eine Steady State Plasmakonzentration wird bei einmal-täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Die mit dem Populationsansatz bestimmte Pharmakokinetik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion ist der bei Personen ohne erektile Dysfunktion vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Bioverfügbarkeit (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 - 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern 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 Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{\max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41% erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Leberfunktionsstörung

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzte klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung sollte der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg vor.

Diabetiker

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität sowie zum karzinogenen Potential, geben die präklinischen Daten keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1000 mg/kg täglich erhielten, gab es keine Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurde, 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 Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen 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 20mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitte 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
Hyprolose,
mikrokristalline Cellulose,
Natriumdodecylsulfat,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E171),
Eisenoxidhydrat (E172),

Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PE/Aclar Blisterpackung in Faltschachteln mit 2, 4, 8 oder 12 Tabletten zu 20 mg. Es werden möglicherweise nicht in jedem Land alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/002-005

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. November 2002

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Eli Lilly and Company Ltd
Kingsclere Road
Basingstoke
Hampshire RG21 6XA
Vereinigtes Königreich

B BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil

3. HILFSSTOFFE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Filmtabletten

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Lactose-Monohydrat

8. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS Limited
25 New Street Square
London
EC4A 3LN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

3. HILFSSTOFFE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Lactose-Monohydrat

8. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS Limited
25 New Street Square
London
EC4A 3LN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

3. HILFSSTOFFE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Filmtabletten

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Lactose-Monohydrat

8. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS Limited
25 New Street Square
London
EC4A 3LN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

3. HILFSSTOFFE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

8 Filmtabletten

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Lactose-Monohydrat

8. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS Limited
25 New Street Square
London
EC4A 3LN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. ARZNEILICH WIRKSAMER BESTANDTEIL

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

3. HILFSSTOFFE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 Filmtabletten

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Lactose-Monohydrat

8. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS Limited
25 New Street Square
London
EC4A 3LN
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly ICOS

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

B. GEBRAUCHSINFORMATION

GEBRAUCHSINFORMATION

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Weitere Angaben

CIALIS 10 mg Filmtabletten

Tadalafil

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Tadalafil. Jede CIALIS Tablette enthält 10 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Talkum.

Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Vereinigtes Königreich.

Hersteller: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Vereinigtes Königreich.

1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

CIALIS Filmtabletten sind hellgelb, mandelförmig und mit "C10" auf einer Seite markiert. Die Tabletten sind in Blisterpackungen zu 4 Tabletten erhältlich.

CIALIS wird zur Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Dies ist dann der Fall, wenn ein Mann für eine sexuelle Aktivität keinen harten, erigierten Penis bekommen oder aufrechterhalten kann.

CIALIS gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Inhibitoren" genannt werden. Nach einer sexuellen Stimulierung hilft CIALIS, die Blutgefäße in Ihrem Penis zu entspannen, wodurch ein Blutstrom in Ihren Penis ermöglicht wird. Das Ergebnis ist eine verbesserte Erektion. CIALIS wird Ihnen nicht helfen, wenn Sie nicht unter einer erektilen Dysfunktion leiden.

Es ist wichtig zu beachten, dass CIALIS ohne eine sexuelle Stimulation nicht wirkt. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CIALIS BEACHTEN?

CIALIS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Tadalafil oder einem der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich:

Sexuelle Aktivität beinhaltet ein mögliches Risiko für Patienten mit einer Herzerkrankung, weil diese eine Belastung für Ihr Herz bedeutet. Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, sollten Sie dies Ihrem Arzt mitteilen.

Im Folgenden werden weitere Gründe angegeben, warum CIALIS für Sie nicht geeignet sein könnte. Falls einer dieser Gründe auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels mit Ihrem Arzt:

- Sie leiden unter Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutzellen), einem multiplen Myelom (Knochenmarkkrebs), Leukämie (Krebs der Blutzellen) oder einer Deformation (Verformung) Ihres Penis.
- Sie haben eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Grundsätzlich sollten Sie immer Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie gelegentlich Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten (siehe obiger Abschnitt) behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht mit diesen Arzneimitteln zusammen einnehmen dürfen. Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden. Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

Sie sollten CIALIS nicht zusammen mit irgendeiner anderen Behandlung der erektilen Dysfunktion anwenden.

CIALIS darf nicht von Frauen oder Kindern unter 18 Jahren angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Da in klinischen Studien bei Männern, die CIALIS einnahmen, Schwindel auftrat, sollten Sie wissen, wie Sie auf CIALIS reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Information für Männer mit einer Unverträglichkeit gegen Lactose, einem der sonstigen Bestandteile von CIALIS:

CIALIS enthält Lactose und darf nicht von Patienten, die eine seltene, ererbte Galactose-Unverträglichkeit, einen Lapp-Lactase-Mangel oder eine Glucose-Galactose-Malabsorption aufweisen, eingenommen werden.

3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie CIALIS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis ist eine 10 mg Tablette vor sexueller Aktivität. Wenn die Wirkung dieser Dosierung zu gering ist, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 20 mg erhöhen. CIALIS Tabletten sind zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser. Sie können CIALIS mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Sie sollten CIALIS mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität einnehmen. CIALIS kann noch bis zu 36 Stunden nach der Einnahme der Tablette wirken. Es ist wichtig zu beachten, dass CIALIS nur bei sexueller Stimulierung wirkt. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.

Alkoholkonsum kann Ihre Fähigkeit, eine Erektion zu bekommen, beeinflussen. Alkoholkonsum kann auch vorübergehend Ihren Blutdruck senken. Wenn Sie CIALIS eingenommen haben oder wenn Sie planen, CIALIS einzunehmen, vermeiden Sie übermäßiges Trinken (Blutalkoholspiegel von 0,8 ‰ und mehr), weil hierdurch das Risiko von Schwindelgefühl beim Aufstehen erhöht werden kann.

Nehmen Sie CIALIS NICHT mehr als einmal pro Tag. Von einer regelmäßigen täglichen Einnahme, die über einen Zeitraum von wenigen Tagen hinausgeht, wird deutlich abgeraten, da die Unbedenklichkeit einer langfristigen täglichen Einnahme nicht untersucht ist und weil die Wirkung von CIALIS normalerweise länger als einen Tag andauert.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten:
Informieren Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann CIALIS Nebenwirkungen haben. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen. Weniger häufig berichtete Nebenwirkungen sind Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, verstopfte Nase, Gesichtsrötung und Schwindel. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen und rote Augen.

Wenn bei Ihnen diese Nebenwirkungen auftreten, diese lästig oder schwer sind oder nicht wieder abklingen, informieren Sie Ihren Arzt.

Allergische Reaktionen (einschließlich Hautausschlag) können auftreten.

In seltenen Fällen ist es möglich, dass eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion nach Einnahme von CIALIS auftreten kann. Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Herzschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitra- te an, sondern bitten Sie unverzüglich um ärztliche Hilfe.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

Herzinfarkt, Schlaganfall und unregelmäßiger Puls wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten, aber nicht alle dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme von CIALIS bekannte Herzerkrankungen. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS standen.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Bei Menschen legen nachfolgende Untersuchungen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist.

5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nach Ablauf des auf Umkarton und Blisterpackung angegebenen Verfalldatums nicht anwenden.

6. WEITERE ANGABEN

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Tel: + 354 520 3400

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

Slovenija

Eli Lilly Holdings Limited Basingstoke
Podružnica v Ljubljani
Tel: +386 (0)1 5688 280

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Stand der Information:

GEBRAUCHSINFORMATION

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Weitere Angaben

CIALIS 20 mg Filmtabletten

Tadalafil

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Tadalafil. Jede CIALIS Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Talkum.

Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Vereinigtes Königreich.

Hersteller: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Vereinigtes Königreich.

1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

CIALIS Filmtabletten sind gelb, mandelförmig und mit "C20" auf einer Seite markiert. Die Tabletten sind in Blisterpackungen zu 2, 4, 8 oder 12 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht in jedem Land alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

CIALIS wird zur Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Dies ist dann der Fall, wenn ein Mann für eine sexuelle Aktivität keinen harten, erigierten Penis bekommen oder aufrechterhalten kann.

CIALIS gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Inhibitoren" genannt werden. Nach einer sexuellen Stimulierung hilft CIALIS, die Blutgefäße in Ihrem Penis zu entspannen, wodurch ein Blutstrom in Ihren Penis ermöglicht wird. Das Ergebnis ist eine verbesserte Erektion. CIALIS wird Ihnen nicht helfen, wenn Sie nicht unter einer erektilen Dysfunktion leiden.

Es ist wichtig zu beachten, dass CIALIS ohne eine sexuelle Stimulation nicht wirkt. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CIALIS BEACHTEN?

CIALIS darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Tadalafil oder einem der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich:

Sexuelle Aktivität beinhaltet ein mögliches Risiko für Patienten mit einer Herzerkrankung, weil diese eine Belastung für Ihr Herz bedeutet. Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, sollten Sie dies Ihrem Arzt mitteilen.

Im Folgenden werden weitere Gründe angegeben, warum CIALIS für Sie nicht geeignet sein könnte. Falls einer dieser Gründe auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels mit Ihrem Arzt:

- Sie leiden unter Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutzellen), einem multiplen Myelom (Knochenmarkkrebs), Leukämie (Krebs der Blutzellen) oder einer Deformation (Verformung) Ihres Penis.
- Sie haben eine schwere Leber- oder Nierenerkrankung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Grundsätzlich sollten Sie immer Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie gelegentlich Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten (siehe obiger Abschnitt) behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht mit diesen Arzneimitteln zusammen einnehmen dürfen. Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden. Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

Sie sollten CIALIS nicht zusammen mit irgendeiner anderen Behandlung der erektilen Dysfunktion anwenden.

CIALIS darf nicht von Frauen oder Kindern unter 18 Jahren angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Da in klinischen Studien bei Männern, die CIALIS einnahmen, Schwindel auftrat, sollten Sie wissen, wie Sie auf CIALIS reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Information für Männer mit einer Unverträglichkeit gegen Lactose, einem der sonstigen Bestandteile von CIALIS:

CIALIS enthält Lactose und darf nicht von Patienten, die eine seltene, ererbte Galactose-Unverträglichkeit, einen Lapp-Lactase-Mangel oder eine Glucose-Galactose-Malabsorption aufweisen, eingenommen werden.

3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie CIALIS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis ist eine 10 mg Tablette vor sexueller Aktivität. Wenn die Wirkung dieser Dosierung zu gering ist, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 20 mg erhöhen. CIALIS Tabletten sind zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser. Sie können CIALIS mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Sie sollten CIALIS mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität einnehmen. CIALIS kann noch bis zu 36 Stunden nach der Einnahme der Tablette wirken. Es ist wichtig zu beachten, dass CIALIS nur bei sexueller Stimulierung wirkt. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.

Alkoholkonsum kann Ihre Fähigkeit, eine Erektion zu bekommen, beeinflussen. Alkoholkonsum kann auch vorübergehend Ihren Blutdruck senken. Wenn Sie CIALIS eingenommen haben oder wenn Sie planen, CIALIS einzunehmen, vermeiden Sie übermäßiges Trinken (Blutalkoholspiegel von 0,8 ‰ und mehr), weil hierdurch das Risiko von Schwindelgefühl beim Aufstehen erhöht werden kann.

Nehmen Sie CIALIS NICHT mehr als einmal pro Tag. Von einer regelmäßigen täglichen Einnahme, die über einen Zeitraum von wenigen Tagen hinausgeht, wird deutlich abgeraten, da die Unbedenklichkeit einer langfristigen täglichen Einnahme nicht untersucht ist und weil die Wirkung von CIALIS normalerweise länger als einen Tag andauert.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten:
Informieren Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann CIALIS Nebenwirkungen haben. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen. Weniger häufig berichtete Nebenwirkungen sind Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, verstopfte Nase, Gesichtsrötung und Schwindel. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen und rote Augen.

Wenn bei Ihnen diese Nebenwirkungen auftreten, diese lästig oder schwer sind oder nicht wieder abklingen, informieren Sie Ihren Arzt.

Allergische Reaktionen (einschließlich Hautausschlag) können auftreten.

In seltenen Fällen ist es möglich, dass eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion nach Einnahme von CIALIS auftreten kann. Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Herzschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitra- te an, sondern bitten Sie unverzüglich um ärztliche Hilfe.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

Herzinfarkt, Schlaganfall und unregelmäßiger Puls wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten, aber nicht alle dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme von CIALIS bekannte Herzerkrankungen. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS standen.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Bei Menschen legen nachfolgende Untersuchungen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist.

5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nach Ablauf des auf Umkarton und Blisterpackung angegebenen Verfalldatums nicht anwenden.

6. WEITERE ANGABEN

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Tel: + 354 520 3400

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

Slovenija

Eli Lilly Holdings Limited Basingstoke
Podružnica v Ljubljani
Tel: +386 (0)1 5688 280

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Stand der Information: