ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 87 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hell-orange-gelbe und mandelförmige Tablette mit der Markierung “C 2 ½” auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer
Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 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 Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 und 20 mg Filmtabletten sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von CIALIS erwarten (z. B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von CIALIS in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg herabgesetzt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis. Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung
Die empfohlene Dosis von CIALIS beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (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. Die einmal tägliche Anwendung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb sollte vor einer Verordnung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Diabetes
Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet zur Behandlung der erektilen Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von CIALIS bei Kindern und Jugendlichen.

Art und Dauer der Anwendung

CIALIS ist verfügbar als 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Filmtabletten zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen 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.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit CIALIS

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende 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) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

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, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Herz-Kreislauf

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

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil eine Blutdrucksenkung induzieren. Wenn eine tägliche Anwendung von Tadalafil begonnen wird, müssen entsprechende klinische Überlegungen bezüglich einer möglichen Dosisanpassung der antihypertensiven Therapie angestellt werden.

Bei Patienten, die $Alpha_1$-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund erhöhter Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird die einmal tägliche Gabe von CIALIS bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Deshalb sollte vor einer Verordnung von CIALIS der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

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.

CIALIS 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-Inhibitoren

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).

CIALIS und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

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

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren
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 (siehe Abschnitt 4.4).
Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Transportmoleküle
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.

Cytochrom P450 Induktoren
Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil.

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. Daher ist die Gabe von CIALIS an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). 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. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, sollten daher bei einem Patienten, der CIALIS (2,5 mg - 20 mg) erhält, 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.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)
Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) 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 und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen sollten mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel 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 oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse 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.

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).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren
In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher sollte man bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs vorsichtig sein.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)
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.

Ethinylestradiol und Terbutalin
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.

Alkohol
Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von 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 (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert 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.

CYP2C9 Substrate (z.B. R-Warfarin)
Tadalafil (10 mg 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.

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

Antidiabetika
Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

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 CIALIS 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. CIALIS 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

CIALIS 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 CIALIS reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten CIALIS-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von CIALIS berichtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebo-kontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8 022 CIALIS-Patienten und 4 422 Placebo-Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-keitsreaktionen	Angioödem[2]	

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall[1] (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken[1], Migräne[2], Krampfanfälle[2], vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)	
Augenerkrankungen				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuro-pathie (NAION)[2], Augenvenenverschluss[2]	Zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit	
Herzerkrankungen[1]				
		Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris[2], ventrikuläre Arrhythmien[2]	
Gefäßerkrankungen				
	Hautrötung	Hypotonie[3], Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Dyspepsie,	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
		Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom[2], exfoliative Dermatitis[2], Hyperhidrosis (Schwitzen)	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		Lang andauernde Erektionen	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Brustschmerz[1], Periphere Ödeme, Müdigkeit	Gesichtsödem[2], plötzlicher Herztod[1, 2]	

(1) Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).
(2) Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebo-kontrollierten Studien beobachtet wurden.
(3) Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

Andere besondere Patientengruppen

Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 10 / 20 mg bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunden 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: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

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.

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

Drei klinische Studien mit 1 054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer von CIALIS nach Bedarf zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr 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 Tadalafil 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 CIALIS 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil wurde anfänglich in 3 klinischen Studien in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg an 853 Patienten untersucht. Die Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit im Alter (von 21 – 82 Jahren) litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und Ausprägung (leicht, mäßig, schwer). In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr pro Person 57 und 67 % mit CIALIS 5 mg und 50 % mit CIALIS 2,5 mg im Vergleich zu 31 und 37 % mit Placebo. In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion als Folge eines Diabetes betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche Geschlechtsverkehr auszuüben, pro Person 41 und 46 % mit CIALIS 5 mg bzw. 2,5 mg im Vergleich zu 28 % mit Placebo. Die meisten Patienten in diesen 3 Studien hatten auf eine vorangegangene PDE5-Inhibitor-Therapie nach Bedarf angesprochen. In einer weiteren Studie wurden 217 Patienten, die noch keine PDE5-Inhibitoren erhalten hatten, auf CIALIS 5 mg einmal täglich bzw. Placebo randomisiert. Die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr betrug pro Person 68 % für CIALIS-Patienten im Vergleich zu 52 % für Placebo-Patienten.

In einer 12–wöchigen Studie, die mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion bei Rückenmarksverletzung durchgeführt wurde, verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion. Die Einnahme von Tadalafil 10 oder 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) erhöhte im Mittel (verteilt auf alle Personen) die erfolgreichen Versuche auf 48 % im Vergleich zu 17 % unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (c_{max}) wird 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.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % 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 mg bis 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 Klasse A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher sollte vor der Verordnung von CIALIS in der einmal täglichen Dosierung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen.

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, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1 000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 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 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E171),
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Eisen (III)-oxid (E172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 121 mg Lactose (als Monohydrat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hell-gelbe und mandelförmige Tablette mit der Markierung “C 5” auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms bei erwachsenen Männern.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern
Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 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 Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 und 20 mg Filmtabletten sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von CIALIS erwarten (z. B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von CIALIS in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg herabgesetzt werden.

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

Benignes Prostatasyndrom bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg und sollte etwa zur gleichen Zeit, unabhängig von den Mahlzeiten, täglich eingenommen werden. Für erwachsene Männer, die sowohl wegen eines benignen Prostatasyndroms als auch auf Grund einer erektilen Dysfunktion behandelt werden, beträgt die empfohlene Dosis ebenfalls 5 mg und sollte etwa zur gleichen Zeit täglich eingenommen werden. Patienten, die Tadalafil 5 mg zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht vertragen, sollten eine alternative Behandlung in Erwägung ziehen, da die Wirksamkeit von Tadalafil 2,5 mg zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht gezeigt wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis für die Anwendung nach Bedarf.

Die einmal tägliche Anwendung von 2,5 mg bzw. 5 mg Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms, wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung
Zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion mit CIALIS nach Bedarf beträgt die empfohlene Dosis 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (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.

Die einmal tägliche Anwendung von CIALIS zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion und eines benignen Prostatasyndroms wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb sollte vor einer Verordnung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. (Siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Männer mit Diabetes
Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet zur Behandlung der erektilen Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von CIALIS bei Kindern und Jugendlichen.

Art und Dauer der Anwendung

CIALIS ist verfügbar als 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Filmtabletten zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen 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.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit CIALIS

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion oder eine benigne Prostatahyperplasie zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende 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) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Bevor mit der Einnahme von Tadalafil zur Behandlung eines benignen Prostatasyndroms begonnen wird, müssen die Patienten sorgfältig untersucht werden, um ein Prostatakarzinom auszuschließen und um ihren kardiovaskulären Zustand zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.3).

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, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Herz-Kreislauf

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

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil eine Blutdrucksenkung induzieren. Wenn eine tägliche Anwendung von Tadalafil begonnen wird, müssen entsprechende klinische Überlegungen bezüglich einer möglichen Dosisanpassung der antihypertensiven Therapie angestellt werden.

Bei Patienten, die $Alpha_1$-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund erhöhter Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird die einmal tägliche Gabe von CIALIS bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Deshalb sollte vor einer Verordnung von CIALIS der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

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.

CIALIS 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-Inhibitoren

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).

CIALIS und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

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

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren
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 (siehe Abschnitt 4.4).
Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Transportmoleküle
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.

Cytochrom P450 Induktoren
Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil.

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. Daher ist die Gabe von CIALIS an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). 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. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, sollten daher bei einem Patienten, der CIALIS (2,5 mg - 20 mg) erhält, 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.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)
Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) 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 und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen sollten mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel 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 oben) im Allgemeinen geringfügig

und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse 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.

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).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren
In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher sollte man bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs vorsichtig sein.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)
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.

Ethinylestradiol und Terbutalin
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.

Alkohol
Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von 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 (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert 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.

CYP2C9 Substrate (z.B. R-Warfarin)
Tadalafil (10 mg 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.

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

Antidiabetika
Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

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 CIALIS 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. CIALIS 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

CIALIS 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 CIALIS reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten CIALIS-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von CIALIS berichtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebo-kontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8 022 CIALIS-Patienten und 4 422 Placebo-

Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-keitsreaktionen	Angioödem[2]	
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall[1] (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken[1], Migräne[2], Krampfanfälle[2], vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)	
Augenerkrankungen				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuro-pathie (NAION) [2], Augenvenenverschluss[2]	Zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit	
Herzerkrankungen[1]				
		Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris[2], ventrikuläre Arrhythmien[2]	
Gefäßerkrankungen				
	Hautrötung	Hypotonie[3], Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Dyspepsie,	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophageal er Reflux		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
		Hautausschlag,	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom[2], exfoliative Dermatitis[2], Hyperhidrosis (Schwitzen)	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Rückenschm erzen, Muskelschm erzen, Schmerzen in den Extremitäten			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		Lang andauernde Erektionen	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Brustschmerz[1], Periphere Ödeme, Müdigkeit	Gesichtsödem[2], plötzlicher Herztod[1, 2]	

(1) Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).
(2) Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebo-kontrollierten Studien beobachtet wurden.
(3) Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

Andere besondere Patientengruppen

Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denenTadalafil 10 / 20 mg bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunden 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: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

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. In der Behandlung der erektilen Dysfunktion zeigt Tadalafil ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

Die Wirkung einer PDE5-Hemmung auf die cGMP-Konzentration im Corpus Cavernosum wird auch in der glatten Muskulatur der Prostata, der Blase und den versorgenden Blutgefäßen beobachtet. Die daraus resultierende vaskuläre Entspannung erhöht die Durchblutung, dies könnte der Wirkmechanismus sein, der zu einer Reduktion des benignen Prostatasyndroms führt. Diese vaskulären Effekte könnten durch eine Aktivitätshemmung der afferenten Nerven der Blase und durch eine Entspannung der glatten Muskulatur der Prostata und der Blase unterstützt werden.

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

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 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 CIALIS 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Erektile Dysfunktion
Zu CIALIS nach Bedarf wurden drei klinische Studien mit 1 054 Patienten unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr 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.

In einer 12-wöchigen Studie, die mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion bei Rückenmarksverletzung durchgeführt wurde, verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion. Die Einnahme von Tadalafil 10 oder 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) erhöhte die erfolgreichen Versuche pro Patient im Mittel auf 48 % im Vergleich zu 17 % unter Placebo.

Zur Evaluierung der einmal täglichen Einnahme von Tadalafil wurden anfänglich 3 klinische Studien in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg an 853 Patienten durchgeführt. Die Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit im Alter (von 21 – 82 Jahren) litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und Ausprägung (leicht, mäßig, schwer). In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr pro Person 57 und 67 % mit CIALIS 5 mg und 50 % mit CIALIS 2,5 mg im Vergleich zu 31 und 37 % mit Placebo. In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion als Folge eines Diabetes betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche Geschlechtsverkehr auszuüben, pro Person 41 und 46 % mit CIALIS 5 mg bzw. 2,5 mg im Vergleich zu 28 % mit Placebo. Die meisten Patienten in diesen 3 Studien hatten auf eine vorangegangene PDE5-Inhibitor-Therapie nach Bedarf angesprochen. In einer weiteren Studie wurden 217 Patienten, die noch keine PDE5-Inhibitoren erhalten hatten, auf CIALIS 5 mg einmal täglich bzw. Placebo randomisiert. Die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr betrug pro Person 68 % für CIALIS-Patienten im Vergleich zu 52 % für Placebo-Patienten.

Benignes Prostatasyndrom
CIALIS wurde bei Männern mit einem benignen Prostatasyndrom in 4 klinischen Studien über einen Zeitraum von 12 Wochen mit über 1 500 Patienten untersucht. In diesen vier Studien war die Verbesserung des Gesamt IPSS (International Prostate Symptom Score) mit CIALIS 5 mg -4,8; -5,6; -6,1 und -6.3 im Vergleich zu Placebo mit -2,2; -3,6; -3,8 und -4,2. Die Verbesserung des Gesamt IPSS (International Prostate Symptom Score) trat frühestens nach 1 Woche auf. In der Studie, die auch

Tamsulosin 0,4 mg als einen aktiven Vergleichsarm führte, war die Verbesserung der Gesamtpunktzahl des IPSS (International Prostate Symptom Score) mit CIALIS 5 mg, Tamsulosin und Placebo jeweils entsprechend: -6,3; -5,7 und -4,2.

Eine dieser Studien untersuchte die Verbesserung der erektilen Dysfunktion und des benignen Prostatasyndroms bei Patienten mit beiden Erkrankungen. In dieser Studie wurde die Verbesserung anhand des erektilen Dysfunktionsbereichs des IIEF (International Index of Erectile Function) und des Gesamt IPSS (International Prostate Symptom Score) beurteilt. Der IIEF und der IPSS waren 6,5 und -6,1 mit CIALIS 5 mg im Vergleich zu 1,8 und -3,8 bei Placebo. Mit CIALIS 5 mg lag der durchschnittliche prozentuale Anteil von erfolgreich durchgeführten Geschlechtsverkehrversuchen bei 71,9% im Vergleich zu 48,3% mit Placebo.

Die Verbesserung, die im Gesamt IPSS nach 12 Wochen gesehen wurde, konnte in der open-label Verlängerung einer dieser Studien, in der die Behandlung mit CIALIS 5 mg bis zu einem Jahr fortgeführt wurde; über diesen Zeitraum erhalten bleiben.

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (c_{max}) wird 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.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % 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 mg bis 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 Klasse A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher sollte vor der Verordnung von CIALIS in der einmal täglichen Dosierung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen.

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, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1 000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 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 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E171),
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 14, 28 oder 84 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/007-008, 010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg Filmtabletten
CIALIS 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CIALIS 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 170 mg Lactose (als Monohydrat).

CIALIS 20 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 233 mg Lactose (als Monohydrat).Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

CIALIS 10 mg Filmtabletten

Hellgelbe und mandelförmige Tablette mit der Markierung ”C 10” auf einer Seite.

CIALIS 20 mg Filmtabletten

Gelbe und mandelförmige Tablette mit der Markierung "C 20" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer
Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 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 Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme sollte mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Tadalafil 10 und 20 mg Filmtabletten sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von CIALIS erwarten (z. B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von CIALIS in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg herabgesetzt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Männer
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Männer mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis. Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Leberfunktionsstörung
Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (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. Die einmal tägliche Anwendung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb sollte vor einer Verordnung der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko Abwägung durchführen. (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Männer mit Diabetes
Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet zur Behandlung der erektilen Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von CIALIS bei Kindern und Jugendlichen.

Art und Dauer der Anwendung

CIALIS ist verfügbar als 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg Filmtabletten zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen 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.

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit CIALIS

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sollten durchgeführt werden, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende 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) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

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, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Herz-Kreislauf

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

Bei Patienten, die $Alpha_1$-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

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

Leberfunktionsstörung

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

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

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.

CIALIS 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-Inhibitoren

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).

CIALIS und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

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

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren
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 (siehe Abschnitt 4.4).
Folglich könnte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8. aufgeführt sind, möglicherweise erhöhen.

Transportmoleküle
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.

Cytochrom P450 Induktoren
Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasma-Konzentration von Tadalafil.

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. Daher ist die Gabe von CIALIS an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). 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. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, sollten daher bei einem Patienten, der CIALIS (2,5 mg - 20 mg) erhält, 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.

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)
Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) 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 und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch sollte bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird, dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen sollten mit einer Minimaldosis begonnen und stufenweise angepasst werden.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel 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 oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse 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.

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).

5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren
In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher sollte man bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs vorsichtig sein.

CYP1A2 Substrate (z.B. Theophyllin)
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.

Ethinylestradiol und Terbutalin
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.

Alkohol
Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von 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 (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert 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.

CYP2C9 Substrate (z.B. R-Warfarin)
Tadalafil (10 mg 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.

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

Antidiabetika
Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

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 CIALIS 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. CIALIS 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

CIALIS 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 CIALIS reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten CIALIS-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von CIALIS berichtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebo-kontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8 022 CIALIS-Patienten und 4 422 Placebo-Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				
		Überempfindlich-keitsreaktionen	Angioödem[2]	
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall[1] (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken[1], Migräne[2], Krampfanfälle[2], vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)	
Augenerkrankungen				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuro-pathie (NAION)[2], Augenvenenverschluss[2]	Zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit	
Herzerkrankungen[1]				
		Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris[2], ventrikuläre Arrhythmien[2]	
Gefäßerkrankungen				
	Hautrötung	Hypotonie[3], Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Dyspepsie	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophageal		

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
		er Reflux		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
		Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom[2], exfoliative Dermatitis[2], Hyperhidrosis (Schwitzen)	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
		Lang andauernde Erektionen	Priapismus, Penishämorrhagie, Hämatospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Brustschmerz[1], Periphere Ödeme, Müdigkeit	Gesichtsödem[2], plötzlicher Herztod[1, 2]	

(1) Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).
(2) Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebo-kontrollierten Studien beobachtet wurden.
(3) Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG Abnormalitäten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

Andere besondere Patientengruppen

Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, sind begrenzt. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 10 / 20 mg bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunden 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: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

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.

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

Drei klinische Studien mit 1 054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkdauer von CIALIS zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr 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 Tadalafil 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 CIALIS 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Tadalafil wurde in 16 klinischen Studien in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg an 3 250 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.

In einer 12-wöchigen Studie, die mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion bei Rückenmarksverletzung durchgeführt wurde, verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion. Die Einnahme von Tadalafil 10 oder 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) erhöhte im Mittel (verteilt auf alle Personen) die erfolgreichen Versuche auf 48 % im Vergleich zu 17 % unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % 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 mg bis 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 Klasse A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Daher sollte vor der Verordnung von CIALIS 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 Tadalafil 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, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1 000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 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 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Triacetin,
Titandioxid (E171),
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CIALIS 10 mg Filmtabletten

Aluminium/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 4 Filmtabletten.

CIALIS 20 mg Filmtabletten

Aluminium/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln mit 2, 4, 8, 10 oder 12 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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/001-005, 009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERERUMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 2,5 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmal täglichen Einnahme.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICHAUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cialis 2,5 mg

17 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 2,5 mg Tabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 5 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur einmal täglichen Einnahme.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/007-008, 010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cialis 5 mg

17 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 5 mg Tabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cialis 10 mg

17 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 10 mg Tabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten
4 Filmtabletten
8 Filmtabletten
10 Filmtabletten
12 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/237/002-005, 009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cialis 20 mg

17 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18 INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 20 mg Tabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CIALIS 2,5 mg Filmtabletten
Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- 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. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?

CIALIS wird zur Behandlung von erwachsenen 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 zeigte eine deutliche Verbesserung, einen harten, erigierten Penis für eine sexuelle Aktivität zu bekommen.

CIALIS enthält als Wirkstoff Tadalafil und 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 sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?

CIALIS darf nicht eingenommen werden, wenn Sie:

- allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- 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.

- unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder in den letzten 90 Tagen einen Herzinfarkt hatten.

- in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall hatten.

- unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.

- jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

- Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Cialis, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CIALIS einnehmen.

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

Bitte sprechen Sie vor der Einnahme der Tabletten mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes haben:
- Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutzellen)
- ein multiples Myelom (Knochenmarkkrebs)
- Leukämie (Krebs der Blutzellen)
- eine Deformation (Verformung) Ihres Penis
- eine schwere Lebererkrankung
- eine schwere Nierenerkrankung

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten wirksam ist, bei denen Folgendes vorgenommen wurde:
- eine Operation im Bereich des Beckens
- eine vollständige Entfernung der Prostata oder Teile davon, bei der Prostatanerven durchtrennt wurden (nicht nervenerhaltende Technik)

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie CIALIS einnehmen, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, brechen Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Behandlung mit CIALIS ab und kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

CIALIS darf nicht von Frauen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
CIALIS darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von CIALIS zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen CIALIS nicht einnehmen, wenn Sie schon Nitrate anwenden.

Einige Arzneimittel könnten von CIALIS beeinflusst werden oder sie könnten beeinflussen wie gut CIALIS wirkt. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie folgende Arzneimittel bereits einnehmen:

- Alpha-Blocker (werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder Harnwegsproblemen auf Grund einer gutartigen Prostatavergrößerung eingenommen)
- andere Arzneimittel zur Behandlung eines Bluthochdrucks
- Riociguat
- 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (werden eingenommen zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung)
- Arzneimittel wie Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung von Pilzinfektionen) oder Proteasehemmer (Proteaseinhibitoren) zur Behandlung von AIDS oder HIV Erkrankungen
- Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin (krampflösendes Arzneimittel (Antiepileptikum))
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin oder Itraconazol
- andere Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Einnahme von CIALIS zusammen mit Getränken und Alkohol
Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol siehe Abschnitt 3. Grapefruit-Saft könnte beeinflussen wie gut CIALIS wirkt und soll daher mit Vorsicht eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt für weitere Informationen.

Zeugungsfähigkeit
Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf die Tabletten reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

CIALIS enthält Lactose
Wenn Sie von Ihrem Arzt mitgeteilt bekommen haben, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Cialis enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist CIALIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

CIALIS-Tabletten sind ausschließlich von Männern einzunehmen. Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Die empfohlene Dosis ist eine 5 mg Tablette täglich und sollte jeweils zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden. Entsprechend Ihrem Ansprechen auf CIALIS kann Ihr Arzt die Dosierung auf 2,5 mg anpassen. Hier kann die 2,5 mg Tablette verschrieben werden.
Nehmen Sie CIALIS nicht mehr als einmal pro Tag ein.

Die tägliche Anwendung von CIALIS kann bei Männern vorteilhaft sein, die 2-mal oder öfter pro Woche sexuell aktiv sind.

Bei täglicher Einnahme ermöglicht Ihnen CIALIS zu jedem Zeitpunkt innerhalb der 24 Stunden eines Tages eine Erektion nach sexueller Stimulation.
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, beeinträchtigen und kann 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.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt. Es könnte sein, dass Nebenwirkungen auftreten, wie im Abschnitt 4. beschrieben.

Wenn Sie die Einnahme von CIALIS vergessen haben
Nehmen Sie Ihre Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, aber nehmen Sie NICHT die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie CIALIS nicht mehr als einmal pro Tag ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit gelegentlich).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrate an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit gelegentlich).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion kann nach Einnahme von CIALIS auftreten (Häufigkeit selten). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase und Verdauungsstörungen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindel, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen (Rückfluss von Magensäure), verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen, Blut im Urin, verlängerte Erektion, Herzklopfen, Herzrasen (schneller Herzschlag), hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Ohrgeräusche (Tinnitus), Schwellung von Händen, Füßen oder Gelenken und Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- Ohnmacht, Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, Schwellungen der Augenlider, rote Augen, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Nesselsucht (juckende, rote Erhebungen der Haut), Penisblutung, Blut im Sperma und vermehrtes Schwitzen.

Herzinfarkt und Schlaganfall wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme dieses Arzeimittels bekannte Herzerkrankungen.

Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines oder beider Augen wurde selten berichtet.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:
- Migräne, Gesichtsschwellungen, schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen, schwerwiegende Hautrötungen, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzenge (Angina pectoris) und plötzlicher Herztod.
- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Nebenwirkung Schwindel wurde bei Männern über 75 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet. Durchfall wurde bei Männern über 65 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach ‘EXP‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CIALIS enthält
- Der **Wirkstoff** ist Tadalafil. Jede Tablette enthält 2,5 mg Tadalafil.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind:
  Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe Ende Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, siehe Abschnitt 2 „CIALIS enthält Lactose“.

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen (III)-oxid (E172), Talkum.

Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung
CIALIS 2,5 mg Filmtabletten sind hellorange-gelb, mandelförmig und mit "C 2 $^1/_2$" auf einer Seite markiert.

CIALIS 2,5 mg ist in Blisterpackungen zu 28 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, 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
България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40
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 Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000
France
Lilly France
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377
Ísland
Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000
Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571
Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000
Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība LatvijāTel: +371 67364000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
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 Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10
Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CIALIS 5 mg Filmtabletten
Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- 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. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?

CIALIS enthält als Wirkstoff Tadalafil und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Inhibitoren" genannt werden.

CIALIS 5 mg wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Männern mit:
- **erektiler Dysfunktion**. Dies ist dann der Fall, wenn ein Mann für eine sexuelle Aktivität keinen harten, erigierten Penis bekommen oder aufrechterhalten kann. CIALIS zeigte eine deutliche Verbesserung in Hinblick darauf, einen harten, erigierten Penis für eine sexuelle Aktivität zu bekommen.
  Nach einer sexuellen Stimulierung hilft CIALIS, die Blutgefäße in Ihrem Penis zu entspannen, wodurch ein Bluteinstrom 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 ist notwendig, so, als ob Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.

- Harnwegsproblemen im Zusammenhang mit einer weit verbreiteten Erkrankung, die **gutartige Prostatavergrößerung** (benigne Prostatahyperplasie) genannt wird. Hierbei wird die Prostata mit zunehmendem Alter größer. Die Anzeichen dafür umfassen Schwierigkeiten beim Wasserlassen, ein Gefühl von nicht vollständig entleerter Blase und eine häufigere Notwendigkeit, sogar nachts auf die Toilette zu müssen (Prostatasyndrom). CIALIS verbessert die Durchblutung und entspannt die Muskulatur von Prostata und Blase, was die Symptome der gutartigen Prostatavergrößerung reduzieren kann. Es wurde gezeigt, dass diese Symptome bereits 1-2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit CIALIS verbessert wurden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?

CIALIS darf nicht eingenommen werden, wenn Sie:

- allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- 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.

- unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder in den letzten 90 Tagen einen Herzinfarkt hatten.

- in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall hatten.

- unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.

- jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

- Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Cialis, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CIALIS einnehmen.

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

Bevor Sie eine CIALIS-Behandlung gegen die Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung beginnen, wird Ihr Arzt Sie untersuchen, um einen Prostatakrebs auszuschließen, da eine gutartige Prostatavergrößerung und ein Prostatakrebs dieselben Symptome aufweisen können. CIALIS ist nicht für die Behandlung von Prostatakrebs geeignet.

Bitte sprechen Sie vor der Einnahme der Tabletten mit Ihrem Arzt, wenn Sie die folgende Erkrankung haben:
- Veränderung der roten Blutzellen (Sichelzellenanämie)
- Knochenmarkkrebs (multiples Myelom)
- Krebs der Blutzellen (Leukämie)
- Verformung (Deformation) Ihres Penis
- schwere Lebererkrankung
- schwere Nierenerkrankung

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten wirksam ist, bei denen folgende Eingriffe durchgeführt wurden:
- eine Operation im Bereich des Beckens
- eine vollständige Entfernung der Prostata oder Teile davon, bei der Prostatanerven durchtrennt wurden (radikale Prostataentferung in nicht nervenerhaltender Technik)

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie CIALIS einnehmen, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, brechen Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Behandlung mit CIALIS ab und kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

CIALIS darf nicht von Frauen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
CIALIS darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von CIALIS zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen CIALIS nicht einnehmen, wenn Sie schon Nitrate anwenden.

Einige Arzneimittel könnten von CIALIS beeinflusst werden oder sie könnten beeinflussen wie gut CIALIS wirkt. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie folgende Arzneimittel bereits einnehmen:

- Alpha-Blocker (werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder von Harnwegsproblemen auf Grund einer gutartigen Prostatavergrößerung eingenommen)
- andere Arzneimittel zur Behandlung eines Bluthochdrucks
- Riociguat
- 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (werden eingenommen zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung)
- Arzneimittel wie Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung von Pilzinfektionen) oder Proteasehemmer (Proteaseinhibitoren) zur Behandlung von AIDS oder HIV Erkrankungen
- Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin (krampflösendes Arzneimittel)
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin oder Itraconazol
- andere Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Einnahme von CIALIS zusammen mit Getränken und Alkohol
Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol siehe Abschnitt 3. Grapefruit-Saft könnte beeinflussen wie gut CIALIS wirkt und soll daher mit Vorsicht eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt für weitere Informationen.

Zeugungsfähigkeit
Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf die Tabletten reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

CIALIS enthält Lactose
Wenn Sie von Ihrem Arzt mitgeteilt bekommen haben, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

CIALIS enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist CIALIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

CIALIS-Tabletten dürfen nur von Männern eingenommen werden. Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Alkoholkonsum kann 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 dadurch das Risiko von Schwindelgefühl beim Aufstehen erhöht werden kann.

Zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion
Die empfohlene Dosis ist eine 5 mg Tablette täglich und sollte jeweils zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden. Je nachdem wie Sie CIALIS vertragen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 2,5 mg anpassen. In diesem Fall kann die 2,5 mg Tablette verschrieben werden.
Nehmen Sie CIALIS nicht öfter als einmal pro Tag ein.

Bei täglicher Einnahme ermöglicht Ihnen CIALIS zu jedem Zeitpunkt innerhalb der 24 Stunden eines Tages eine Erektion nach sexueller Stimulation. Die tägliche Anwendung von CIALIS kann bei Männern vorteilhaft sein, die 2-mal oder öfter pro Woche sexuell aktiv sind. 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, beeinträchtigen.

Zur Behandlung von Anzeichen der gutartigen Prostatavergrößerung
Die **Dosis** ist eine 5 mg Tablette täglich und sollte jeweils zur etwa gleichen Tageszeit eingenommen werden.
Wenn Sie gleichzeitig eine gutartige Prostatavergrößerung und eine erektile Dysfunktion haben, bleibt die Tagesdosis eine 5 mg Tablette.
Nehmen Sie CIALIS nicht öfter als einmal pro Tag ein.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt. Es könnte sein, dass Nebenwirkungen auftreten, wie im Abschnitt 4. beschrieben.

Wenn Sie die Einnahme von CIALIS vergessen haben
Nehmen Sie Ihre Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, aber nehmen Sie NICHT die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie CIALIS nicht mehr als einmal pro Tag ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit gelegentlich).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrate an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit gelegentlich).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion kann nach Einnahme von CIALIS auftreten (Häufigkeit selten). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase und Verdauungsstörungen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindel, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen (Rückfluss von Magensäure), verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen, Blut im Urin, verlängerte Erektion, Herzklopfen, Herzrasen (schneller Herzschlag), hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Ohrgeräusche (Tinnitus), Schwellung von Händen, Füßen oder Gelenken und Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- Ohnmacht, Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, Schwellungen der Augenlider, rote Augen, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Nesselsucht (juckende, rote Erhebungen der Haut), Penisblutung, Blut im Sperma und vermehrtes Schwitzen.

Herzinfarkt und Schlaganfall wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme dieses Arzeimittels bekannte Herzerkrankungen.

Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines oder beider Augen wurde selten berichtet.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:
- Migräne, Gesichtsschwellungen, schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen, schwerwiegende Hautrötungen, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzenge (Angina pectoris) und plötzlicher Herztod.
- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Nebenwirkung Schwindel wurde bei Männern über 75 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet. Durchfall wurde bei Männern über 65 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach ‘EXP’ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CIALIS enthält
- Der **Wirkstoff** ist Tadalafil. Jede CIALIS Tablette enthält 5 mg Tadalafil.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind:
  Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe Ende Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, siehe Abschnitt 2 „CIALIS enthält Lactose“.
  Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Talkum.

Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung
CIALIS 5 mg Filmtabletten sind hellgelb, mandelförmig und mit “C 5” auf einer Seite markiert.

CIALIS 5 mg ist in Blisterpackungen mit 14, 28 oder 84 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, 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
България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40
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 Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000
France
Lilly France
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377
Ísland
Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000
Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571
Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000
Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība LatvijāTel: +371 67364000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
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 Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10
Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CIALIS 10 mg Filmtabletten
Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- 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. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?

CIALIS wird zur Behandlung von erwachsenen 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 zeigte eine deutliche Verbesserung, einen harten, erigierten Penis für eine sexuelle Aktivität zu bekommen.

CIALIS enthält als Wirkstoff Tadalafil und 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 sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?

CIALIS darf nicht eingenommen werden, wenn Sie:

- allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- 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.

- unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder in den letzten 90 Tagen einen Herzinfarkt hatten.

- in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall hatten.

- unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.

- jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

- Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Cialis, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CIALIS einnehmen.

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

Bitte sprechen Sie vor der Einnahme der Tabletten mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes haben:
- Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutzellen)
- ein multiples Myelom (Knochenmarkkrebs)
- Leukämie (Krebs der Blutzellen)
- eine Deformation (Verformung) Ihres Penis
- eine schwere Lebererkrankung
- eine schwere Nierenerkrankung

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten wirksam ist, bei denen Folgendes vorgenommen wurde:
- eine Operation im Bereich des Beckens
- eine vollständige Entfernung der Prostata oder die Entfernung eines Teils davon, bei der Prostatanerven durchtrennt wurden (nicht nervenerhaltende Technik)

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie CIALIS einnehmen, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit

Tadalafil zusammenhängen, brechen Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Behandlung mit CIALIS ab und kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

CIALIS darf nicht von Frauen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
CIALIS darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von CIALIS zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen CIALIS nicht einnehmen, wenn Sie schon Nitrate anwenden.

Einige Arzneimittel könnten von CIALIS beeinflusst werden oder sie könnten beeinflussen wie gut CIALIS wirkt. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie folgende Arzneimittel bereits einnehmen:

- Alpha-Blocker (werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder Harnwegsproblemen auf Grund einer gutartigen Prostatavergrößerung eingenommen)
- andere Arzneimittel zur Behandlung eines Bluthochdrucks
- Riociguat
- 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (werden eingenommen zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung)
- Arzneimittel wie Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung von Pilzinfektionen) oder Proteasehemmer (Proteaseinhibitoren) zur Behandlung von AIDS oder HIV Erkrankungen
- Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin (krampflösendes Arzneimittel (Antiepileptikum))
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin oder Itraconazol
- andere Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Einnahme von CIALIS zusammen mit Getränken und Alkohol
Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol siehe Abschnitt 3. Grapefruit-Saft könnte beeinflussen wie gut CIALIS wirkt und soll daher mit Vorsicht eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt für weitere Informationen.

Zeugungsfähigkeit
Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf die Tabletten reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

CIALIS enthält Lactose
Wenn Sie von Ihrem Arzt mitgeteilt bekommen haben, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

CIALIS enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist CIALIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

CIALIS-Tabletten sind ausschließlich von Männern einzunehmen. Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

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.

Sie sollten CIALIS mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität einnehmen.
CIALIS kann noch bis zu 36 Stunden nach der Einnahme der Tablette wirken.

Nehmen Sie CIALIS nicht öfter als einmal pro Tag ein. CIALIS 10 mg und 20 mg sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

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, beeinträchtigen und 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.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt. Es könnte sein, dass Nebenwirkungen auftreten, wie im Abschnitt 4. beschrieben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit gelegentlich).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrate an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit gelegentlich).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion kann nach Einnahme von CIALIS auftreten (Häufigkeit selten). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase und Verdauungsstörungen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindel, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen (Rückfluss von Magensäure), verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen, Blut im Urin, verlängerte Erektion, Herzklopfen, Herzrasen (schneller Herzschlag), hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Ohrgeräusche (Tinnitus), Schwellung von Händen, Füßen oder Gelenken und Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- Ohnmacht, Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, Schwellungen der Augenlider, rote Augen, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Nesselsucht (juckende, rote Erhebungen der Haut), Penisblutung, Blut im Sperma und vermehrtes Schwitzen.

Herzinfarkt und Schlaganfall wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme dieses Arzeimittels bekannte Herzerkrankungen.

Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines oder beider Augen wurde selten berichtet.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:
- Migräne, Gesichtsschwellungen, schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen, schwerwiegende Hautrötungen, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzenge (Angina pectoris) und plötzlicher Herztod.
- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Nebenwirkung Schwindel wurde bei Männern über 75 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet. Durchfall wurde bei Männern über 65 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach ‘verw. bis’ bzw. ‘EXP’ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CIALIS enthält
- Der **Wirkstoff** ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind:
  Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe Ende Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, siehe Abschnitt 2 „CIALIS enthält Lactose“.
  Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Talkum.

Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung
CIALIS 10 mg Filmtabletten sind hellgelb, mandelförmig und mit “C 10” auf einer Seite markiert.

CIALIS 10 mg ist erhältlich in Blisterpackungen, die 4 Tabletten enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, 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

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

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 Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280

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

España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000

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

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
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 Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CIALIS 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- 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. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?
3. Wie ist CIALIS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CIALIS und wofür wird es angewendet?

CIALIS wird zur Behandlung von erwachsenen 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 zeigte eine deutliche Verbesserung, einen harten, erigierten Penis für eine sexuelle Aktivität zu bekommen.

CIALIS enthält als Wirkstoff Tadalafil und 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 sollten Sie vor der Einnahme von CIALIS beachten?

CIALIS darf nicht eingenommen werden, wenn Sie:

- allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- 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.

- unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder in den letzten 90 Tagen einen Herzinfarkt hatten.

- in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall hatten.

- unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.

- jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

- Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Cialis, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CIALIS einnehmen.

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

Bitte sprechen Sie vor der Einnahme der Tabletten mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes haben:
- Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutzellen)
- ein multiples Myelom (Knochenmarkkrebs)
- Leukämie (Krebs der Blutzellen)
- eine Deformation (Verformung) Ihres Penis
- eine schwere Lebererkrankung
- eine schwere Nierenerkrankung

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten wirksam ist, bei denen Folgendes vorgenommen wurde:
- eine Operation im Bereich des Beckens
- eine vollständige Entfernung der Prostata oder die Entfernung eines Teils davon, bei der Prostatanerven durchtrennt wurden (nicht nervenerhaltende Technik)

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie CIALIS einnehmen, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, brechen Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Behandlung mit CIALIS ab und kontaktieren Sie sofort einen Arzt.

CIALIS darf nicht von Frauen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
CIALIS darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von CIALIS zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen CIALIS nicht einnehmen, wenn Sie schon Nitrate anwenden.

Einige Arzneimittel könnten von CIALIS beeinflusst werden oder sie könnten beeinflussen wie gut CIALIS wirkt. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie folgende Arzneimittel bereits einnehmen:

- Alpha-Blocker (werden zur Behandlung von Bluthochdruck oder Harnwegsproblemen auf Grund einer gutartigen Prostatavergrößerung eingenommen)
- andere Arzneimittel zur Behandlung eines Bluthochdrucks
- Riociguat
- 5-Alpha-Reduktase-Hemmer (werden eingenommen zur Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung)
- Arzneimittel wie Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung von Pilzinfektionen) oder Proteasehemmer (Proteaseinhibitoren) zur Behandlung von AIDS oder HIV Erkrankungen
- Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin (krampflösendes Arzneimittel (Antiepileptikum))
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin oder Itraconazol
- andere Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Einnahme von CIALIS zusammen mit Getränken und Alkohol
Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol siehe Abschnitt 3. Grapefruit-Saft könnte beeinflussen wie gut CIALIS wirkt und soll daher mit Vorsicht eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt für weitere Informationen.

Zeugungsfähigkeit
Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf die Tabletten reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

CIALIS enthält Lactose
Wenn Sie von Ihrem Arzt mitgeteilt bekommen haben, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

CIALIS enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist CIALIS einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

CIALIS-Tabletten sind ausschließlich von Männern einzunehmen. Schlucken Sie die ganze Tablette mit etwas Wasser. Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

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.

Sie sollten CIALIS mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität einnehmen.
CIALIS kann noch bis zu 36 Stunden nach der Einnahme der Tablette wirken.

Nehmen Sie CIALIS nicht öfter als einmal pro Tag ein. CIALIS 10 mg und 20 mg sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

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, beeinträchtigen und 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.

Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt. Es könnte sein, dass Nebenwirkungen auftreten, wie im Abschnitt 4. beschrieben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit gelegentlich).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrate an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit gelegentlich).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion kann nach Einnahme von CIALIS auftreten (Häufigkeit selten). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Armen und Beinen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase und Verdauungsstörungen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindel, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen (Rückfluss von Magensäure), verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen, Blut im Urin, verlängerte Erektion, Herzklopfen, Herzrasen (schneller Herzschlag), hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Ohrgeräusche (Tinnitus), Schwellung von Händen, Füßen oder Gelenken und Müdigkeit.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- Ohnmacht, Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, Schwellungen der Augenlider, rote Augen, plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit, Nesselsucht (juckende, rote Erhebungen der Haut), Penisblutung, Blut im Sperma und vermehrtes Schwitzen.

Herzinfarkt und Schlaganfall wurden bei Patienten, die CIALIS einnahmen, selten berichtet. Die meisten dieser Männer hatten bereits vor der Einnahme dieses Arzeimittels bekannte Herzerkrankungen.

Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines oder beider Augen wurde selten berichtet.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:
- Migräne, Gesichtsschwellungen, schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen, schwerwiegende Hautrötungen, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzenge (Angina pectoris) und plötzlicher Herztod.
- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Nebenwirkung Schwindel wurde bei Männern über 75 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet. Durchfall wurde bei Männern über 65 Jahren, die CIALIS einnahmen, häufiger berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CIALIS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach ‘verw. bis’ bzw. ‘EXP’ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CIALIS enthält
- Der **Wirkstoff** ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind:
  Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe Ende Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, siehe Abschnitt 2 „CIALIS enthält Lactose“.
  Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Talkum.

Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung
CIALIS 20 mg Filmtabletten sind gelb, mandelförmig und mit “C 20” auf einer Seite markiert.

CIALIS 20 mg ist erhältlich in Blisterpackungen zu 2, 4, 8, 10 oder 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, 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
България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40
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 Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000
Lietuva
Eli Lilly Lietuva
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

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

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377
Ísland
Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000
Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571
Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000
Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal
Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10
Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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