

## **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.

Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 92 mg Lactose-Monohydrat.  
Die 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.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### *Anwendung 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 auf die Therapie bei Bedarf ansprechen und 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.

#### *Anwendung bei älteren Männern*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Anwendung bei Männern 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 Abschnitt 5.2).

#### *Anwendung bei Männern mit Diabetes*

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

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

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

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).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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).

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.

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.

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora Caverosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-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.

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).

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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*

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.

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

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). 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*

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.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede 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.

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.

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.

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

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

klinisch nicht signifikant war, sollte er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

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

Tadalafil (10 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.

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

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Für Tadalafil liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Dyspepsie. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Zulassungsstudien, in denen Patienten CIALIS nach Bedarf oder in der täglichen Dosierung erhielten. Außerdem beinhaltet sie die unerwünschten Reaktionen, die seit der Markteinführung von Patienten, die CIALIS nach Bedarf eingenommen hatten, berichtet wurden.

##### *Nebenwirkungen*

Häufigkeitsangaben abgeschätzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Unbekannt (Die Häufigkeit von Ereignissen, die nicht aus klinischen Studien berichtet wurden, ist auf Grundlage der Spontanberichte seit der Markteinführung nicht abschätzbar).

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$ )	Unbekannt
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlich keitsreaktionen		

<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerz	Schwindel		Schlaganfall <sup>1</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken <sup>1</sup> , Migräne	Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
<i>Systemorganklasse: Augenerkrankungen</i>				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung	Gesichtsfeldausfall	Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
				plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit <sup>2</sup>
<i>Systemorganklasse: Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>				
	Palpitation	Tachykardie	Myokardinfarkt	Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien
<i>Systemorganklasse: Gefäßerkrankungen</i>				
	Hautrötung	Hypotonie (vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden), Hypertonie		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Verstopfte Nase	Epistaxis (Nasenbluten)		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Dyspepsie	Abdominale Beschwerden, gastroösophagealer Reflux			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
		Hautausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis (Schwitzen)		Stevens-Johnson Syndrom, exfoliative Dermatitis

<i>Systemorganklasse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen Muskelschmerzen			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
			Lang andauernde Erektionen	Priapismus
<i>Systemorganklasse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
		Brustschmerz <sup>1</sup>	Gesichtsödem	Plötzlicher Herzod <sup>1</sup>

(1) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

(2) Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Tadalafil eingenommen haben.

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.

#### 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: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

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 Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS nach Bedarf zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante

Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte 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 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 allen 3 Studien sprachen die meisten Patienten auf vorangegangene Therapie nach Bedarf mit PDE-5-Inhibitoren an. In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche 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.

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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $c_{max}$ ) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

### *Verteilung*

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

### *Biotransformation*

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

### *Ausscheidung*

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

### *Linearität / Nicht-Linearität*

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

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

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

#### *Nierenfunktionsstörung*

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg – 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt.  $C_{max}$  war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41 % erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher sollte vor einer 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 1000 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<sub>2</sub>O (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/PE/ PCTFE Blisterpackungen in Faltschachteln mit 28 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

**Eli Lilly Nederland B.V.,**  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten,  
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 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 5 mg Tadalafil.

Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 127 mg Lactose-Monohydrat.  
Die 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.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### *Anwendung 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 auf die Therapie bei Bedarf ansprechen und 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.

#### *Anwendung bei älteren Männern*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Anwendung bei Männern 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 Abschnitt 5.2).

#### *Anwendung bei Männern mit Diabetes*

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

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

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

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).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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).

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.

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.

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora Caverosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-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.

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).

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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*

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.

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

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). 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*

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.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede 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.

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.

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.

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

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

klinisch nicht signifikant war, sollte er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel berücksichtigt werden.

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

Tadalafil (10 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.

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

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Für Tadalafil liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Dyspepsie. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Zulassungsstudien, in denen Patienten CIALIS nach Bedarf oder in der täglichen Dosierung erhielten. Außerdem beinhaltet sie die unerwünschten Reaktionen, die seit der Markteinführung von Patienten, die CIALIS nach Bedarf eingenommen hatten, berichtet wurden.

##### *Nebenwirkungen*

Häufigkeitsangaben abgeschätzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Unbekannt (Die Häufigkeit von Ereignissen, die nicht aus klinischen Studien berichtet wurden, ist auf Grundlage der Spontanberichte seit der Markteinführung nicht abschätzbar).

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$ )	Unbekannt
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlich keitsreaktionen		

<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerz	Schwindel		Schlaganfall <sup>1</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken <sup>1</sup> , Migräne	Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
<i>Systemorganklasse: Augenerkrankungen</i>				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung	Gesichtsfeldausfall	Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
				plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit <sup>2</sup>
<i>Systemorganklasse: Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>				
	Palpitation	Tachykardie	Myokardinfarkt	Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien
<i>Systemorganklasse: Gefäßerkrankungen</i>				
	Hautrötung	Hypotonie (vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden), Hypertonie		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Verstopfte Nase	Epistaxis (Nasenbluten)		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Dyspepsie	Abdominale Beschwerden, gastroösophagealer Reflux			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
		Hautausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis (Schwitzen)		Stevens-Johnson Syndrom, exfoliative Dermatitis

<i>Systemorganklasse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen Muskelschmerzen			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
			Lang andauernde Erektionen	Priapismus
<i>Systemorganklasse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
		Brustschmerz <sup>1</sup>	Gesichtsödem	Plötzlicher Herzod <sup>1</sup>

(1) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

(2) Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Tadalafil eingenommen haben.

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.

#### 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: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

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 Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS nach Bedarf zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante

Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte 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 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 allen 3 Studien sprachen die meisten Patienten auf vorangegangene Therapie nach Bedarf mit PDE-5-Inhibitoren an. In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche 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.

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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $c_{\max}$ ) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

### *Verteilung*

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

### *Biotransformation*

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

### *Ausscheidung*

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

### *Linearität / Nicht-Linearität*

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

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

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

#### *Nierenfunktionsstörung*

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg - 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt.  $C_{max}$  war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41 % erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher sollte vor einer 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 1000 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<sub>2</sub>O (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/PE/PCTFE Blisterpackungen in Faltschachteln mit 14 oder 28 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/007-008

**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 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 10 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil.

Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 179 mg Lactose-Monohydrat.  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### *Anwendung 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 min 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 auf die Therapie bei Bedarf ansprechen und 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.

#### *Anwendung bei älteren Männern*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Anwendung bei Männern mit Leberfunktionsstörung*

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur 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 Abschnitt 5.2).

#### *Anwendung bei Männern mit Diabetes*

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

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

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

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).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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).

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.

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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 Penissgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora Caverosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-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.

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).

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wie im Folgenden erläutert, wurden Interaktionsstudien mit 10 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*

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.

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

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). 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*

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.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern

(verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede des Nebenwirkungsspektrums bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch sollten Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

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.

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von 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.

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

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

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

Tadalafil (10 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.

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

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Für Tadalafil liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Dyspepsie. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Zulassungsstudien, in denen Patienten CIALIS nach Bedarf oder in der täglichen Dosierung erhielten. Außerdem beinhaltet sie die unerwünschten Reaktionen, die seit der Markteinführung von Patienten, die CIALIS nach Bedarf eingenommen hatten, berichtet wurden.

##### *Nebenwirkungen*

Häufigkeitsangaben abgeschätzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Unbekannt (Die Häufigkeit von Ereignissen, die nicht aus klinischen Studien berichtet wurden, ist auf Grundlage der Spontanberichte seit der Markteinführung nicht abschätzbar).

<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$ )	<b>Unbekannt</b>
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlich keitsreaktionen		

<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerz	Schwindel		Schlaganfall <sup>1</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken <sup>1</sup> , Migräne	Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
<i>Systemorganklasse: Augenerkrankungen</i>				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung	Gesichtsfeldausfall	Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
				plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit <sup>2</sup>
<i>Systemorganklasse: Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>				
	Palpitation	Tachykardie	Myokardinfarkt	Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien
<i>Systemorganklasse: Gefäßerkrankungen</i>				
	Hautrötung	Hypotonie (vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden), Hypertonie		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Verstopfte Nase	Epistaxis (Nasenbluten)		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Dyspepsie	Abdominale Beschwerden, gastroösophagealer Reflux			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
		Hautausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis (Schwitzen)		Stevens-Johnson Syndrom, exfoliative Dermatitis

<i>Systemorganklasse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen Muskelschmerzen			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
			Lang andauernde Erektionen	Priapismus
<i>Systemorganklasse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
		Brustschmerz <sup>1</sup>	Gesichtsödem	Plötzlicher Herzod <sup>1</sup>

(1) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

(2) Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Tadalafil eingenommen haben.

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.

#### 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: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

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 Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen.

Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst.

Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung

der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte 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.: Motilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

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

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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

### *Verteilung*

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

### *Biotransformation*

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

### *Ausscheidung*

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

### *Linearität / Nicht-Linearität*

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

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

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

#### *Nierenfunktionsstörung*

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg - 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt.  $C_{max}$  war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41 % erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren 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 1000 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<sub>2</sub>O (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/PE/PCTFE Blisterpackungen in Faltschachteln mit 4 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/001

**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 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 20 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 245 mg Lactose-Monohydrat.  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

CIALIS ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### *Anwendung 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 min 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 auf die Therapie bei Bedarf ansprechen und 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.

#### *Anwendung bei älteren Männern*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Männern mit Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Anwendung bei Männern mit Leberfunktionsstörung*

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren nur 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 Abschnitt 5.2).

#### *Anwendung bei Männern mit Diabetes*

Bei Diabetikern sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

CIALIS darf von Personen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion - einschließlich CIALIS - nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

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

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Schweregrad II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mm Hg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

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).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitation und Tachykardie wurden spontan nach Markteinführung und / oder aus klinischen Studien 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.

Sehstörungen und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von CIALIS und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung CIALIS absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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 Penissewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Präparate zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich CIALIS, dürfen bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora Caverosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-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.

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).

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wie im Folgenden erläutert, wurden Interaktionsstudien mit 10 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*

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.

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

Ein CYP3A4-Induktor, Rifampicin, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 %, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). 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*

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.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Wirkstoffe zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blockern (Amlodipin), Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmern (Enalapril), Beta Rezeptoren Blockern (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin II Rezeptor Blockern

(verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin II Rezeptorenblockern und Amlodipin, in denen eine 20 mg Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen im Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich der, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern - siehe unten) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase III Studien zeigte keine Unterschiede des Nebenwirkungsspektrums bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch sollten Patienten, wenn sie mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

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.

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8 ‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von 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.

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

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

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

Tadalafil (10 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.

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

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

CIALIS ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Für Tadalafil liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Dyspepsie. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

Die unten aufgeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Zulassungsstudien, in denen Patienten CIALIS nach Bedarf oder in der täglichen Dosierung erhielten. Außerdem beinhaltet sie die unerwünschten Reaktionen, die seit der Markteinführung von Patienten, die CIALIS nach Bedarf eingenommen hatten, berichtet wurden.

##### *Nebenwirkungen*

Häufigkeitsangaben abgeschätzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Unbekannt (Die Häufigkeit von Ereignissen, die nicht aus klinischen Studien berichtet wurden, ist auf Grundlage der Spontanberichte seit der Markteinführung nicht abschätzbar).

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$ )	Unbekannt
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Immunsystems</i>				
		Überempfindlich keitsreaktionen		

<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerz	Schwindel		Schlaganfall <sup>1</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken <sup>1</sup> , Migräne	Krampfanfälle, vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)
<i>Systemorganklasse: Augenerkrankungen</i>				
		Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung	Gesichtsfeldausfall	Nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenverschluss
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
				plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit <sup>2</sup>
<i>Systemorganklasse: Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>				
	Palpitation	Tachykardie	Myokardinfarkt	Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien
<i>Systemorganklasse: Gefäßerkrankungen</i>				
	Hautrötung	Hypotonie (vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden), Hypertonie		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	Verstopfte Nase	Epistaxis (Nasenbluten)		
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Dyspepsie	Abdominale Beschwerden, gastroösophagealer Reflux			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
		Hautausschlag, Urtikaria, Hyperhidrosis (Schwitzen)		Stevens-Johnson Syndrom, exfoliative Dermatitis

<i>Systemorganklasse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen Muskelschmerzen			
<i>Systemorganklasse: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				
			Lang andauernde Erektionen	Priapismus
<i>Systemorganklasse: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
		Brustschmerz <sup>1</sup>	Gesichtsödem	Plötzlicher Herzod <sup>1</sup>

(1) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

(2) Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Tadalafil eingenommen haben.

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.

#### 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: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

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 Penissgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen.

Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst.

Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Drei klinische Studien mit 1054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von CIALIS zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung

der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte 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.: Motilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

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

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.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

### *Verteilung*

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

### *Biotransformation*

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

### *Ausscheidung*

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

### *Linearität / Nicht-Linearität*

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

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

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

#### *Nierenfunktionsstörung*

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg - 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt.  $C_{max}$  war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41 % erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10 mg Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Unbedenklichkeit von CIALIS bei Patienten mit einer schweren 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 1000 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<sub>2</sub>O (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/PE/PCTFE 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**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/002-005, 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 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

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

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

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 DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat dafür Sorge zu tragen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie beschrieben in Version 1 enthalten in Modul 1.8.1. der Genehmigung für das Inverkehrbringen, bereit steht und funktioniert sobald das Produkt in den Verkehr gebracht wird und während das Produkt sich im Markt befindet.

‘Risk Management Plan’

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich die Studien und die zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten laut Pharmakovigilanz Plan, wie vereinbart in der Version 1 des Risk Management Plan (RMP), vorgelegt in Module 1.8.2. der Genehmigung für das Inverkehrbringen und allen folgenden Aktualisierungen des RMP, die von den CHMP beschlossen wurden, durchzuführen.

Laut ‘CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use’ muss ein aktualisierter RMP zeitgleich mit dem nächsten ‘Periodic Safety Update Report’ (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden

- wenn neue Informationen erhalten werden, die einen Einfluss auf die derzeitigen Sicherheits-Spezifikationen, den Pharmakovigilanz Plan oder die Risikominimierungsaktivitäten haben könnten
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen (Pharmakovigilanz oder Risikominimierungs) Meilensteins
- auf Anfrage durch die EMA

PSUR

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weiterhin jährlich PSURs einreichen, sofern dies nicht anders von den CHMP vorgegeben wird.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **TEXT DES ÄUSSEREN KARTONS**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 2,5 mg Filmtabletten  
Tadalafil

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 2,5 mg Tadalafil

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Lactose-Monohydrat

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur einmal täglichen Einnahme. Packungsbeilage beachten.

Wie CIALIS einmal täglich eingenommen wird:

1. Beginnen Sie mit der Tablette in der Blisterpackung, die dem Wochentag entspricht an dem Sie die Einnahme von CIALIS beginnen.
  2. Nehmen Sie CIALIS mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten ein.
  3. Bei täglicher Einnahme ermöglicht Ihnen CIALIS zu jedem Zeitpunkt innerhalb der 24-Stunden eines Tages eine Erektion nach sexueller Stimulation. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.
- Nehmen Sie CIALIS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
  - Alkoholkonsum kann Ihre Fähigkeit, eine Erektion zu bekommen, beeinträchtigen, vermeiden Sie daher übermäßiges Trinken von Alkohol während der Einnahme von CIALIS.
  - Sie dürfen CIALIS NICHT öfter als einmal täglich einnehmen. Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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.,**  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten,  
Niederlande.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

cialis 2,5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### TEXT DES ÄUSSEREN KARTONS

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CIALIS 5 mg Filmtabletten  
Tadalafil

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Tadalafil

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur einmal täglichen Einnahme. Packungsbeilage beachten.

Wie CIALIS einmal täglich eingenommen wird:

1. Beginnen Sie mit der Tablette in der Blisterpackung, die dem Wochentag entspricht an dem Sie die Einnahme von CIALIS beginnen.
  2. Nehmen Sie CIALIS mit Wasser jeden Tag etwa zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten ein.
  3. Bei täglicher Einnahme ermöglicht Ihnen CIALIS zu jedem Zeitpunkt innerhalb der 24-Stunden eines Tages eine Erektion nach sexueller Stimulation. Ein partnerschaftliches Vorspiel kann notwendig sein, so wie wenn Sie kein Arzneimittel gegen erektile Dysfunktion eingenommen hätten.
- Nehmen Sie CIALIS immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.
  - Alkoholkonsum kann Ihre Fähigkeit, eine Erektion zu bekommen, beeinträchtigen, vermeiden Sie daher übermäßiges Trinken von Alkohol während der Einnahme von CIALIS.
  - Sie dürfen CIALIS NICHT öfter als einmal täglich einnehmen. Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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.,**  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten,  
Niederlande.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/007-008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

cialis 5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**TEXT DES ÄUSSEREN KARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 10 mg Filmtabletten  
Tadalafil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Lactose-Monohydrat

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

4 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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.,**  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten,  
Niederlande.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/237/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

cialis 10 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
TEXT DES ÄUSSEREN KARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 20 mg Filmtabletten  
Tadalafil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Lactose-Monohydrat

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**

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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.,**  
Grootslag 1-5,  
NL-3991 RA Houten,  
Niederlande.

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

cialis 20 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN  
FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 2,5 mg Tabletten  
Tadalafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Lilly

**3. VERFALLDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot.

**5. WEITERE ANGABEN**

MO, DI, MI, DO, FR, SA, SO

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN  
FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 5 mg Tabletten  
Tadalafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Lilly

**3. VERFALLDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot.

**5. WEITERE ANGABEN**

MO, DI, MI, DO, FR, SA, SO

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN  
FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 10 mg Tabletten  
Tadalafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Lilly

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN  
FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CIALIS 20 mg Tabletten  
Tadalafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Lilly

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **CIALIS 2,5 mg Filmtabletten** Tadalafil

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

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

#### **1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

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

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

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

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

### **CIALIS darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Tadalafil oder einen der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.
- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich:**

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.

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

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

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostataentfernung in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht einnehmen dürfen, wenn Sie Nitrate anwenden.

Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter Alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden oder Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen.

Wenn Sie Medikamente einnehmen, die so genannte CYP3A4 Enzyme inhibieren (z. B. Ketoconazol oder Proteaseinhibitoren zur Behandlung von AIDS) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöht sein.

Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

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

#### **Bei Einnahme von CIALIS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol siehe Abschnitt 3.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf das Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CIALIS:**

CIALIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?**

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

Die tägliche Anwendung von CIALIS kann bei Männern vorteilhaft sein, die 2-mal oder öfter pro Woche sexuell aktiv sind. 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. CIALIS Tabletten sind zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser. Sie können CIALIS mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

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

Nehmen Sie CIALIS NICHT mehr als einmal pro Tag ein.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten:**

Informieren Sie Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CIALIS vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Wird in dieser Gebrauchsinformation eine Nebenwirkung als „sehr häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie zumindest von 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 100 Patienten berichtet wurde aber weniger als 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „gelegentlich“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 1.000 aber weniger als 1 von 100 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „selten“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 10.000 aber weniger als 1 von 1.000 Patienten berichtet wurde.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS eingenommen hatten, sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen.

Häufige Nebenwirkungen, die von Patienten, die CIALIS einnahmen berichtet wurden, beinhalten Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase, Schwindel, Herzklopfen, Bauchschmerzen und Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht, verschwommenes Sehen, Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, vermehrtes Schwitzen, Nasenbluten, Herzasen (schneller Herzschlag), erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck und Brustschmerzen. Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Brustschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitrate an, sondern sollten Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Seltene Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS einnahmen schließen Ohnmacht, Migräne und Gesichtsschwellungen ein.

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

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

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

Einige weitere Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet, die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht ermittelbar. Dazu zählen Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag und Herzenge (Angina pectoris), schwerwiegende Hautrötungen und plötzlicher Herztod. Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Nachfolgende Untersuchungen bei Menschen legen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl eine Abnahme der Spermienkonzentration bei einigen Männern beobachtet wurde.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen CIALIS nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was CIALIS enthält**

Der Wirkstoff ist Tadalafil. Jede Tablette enthält 2,5 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen (III)-oxid (E172), Talkum.

### **Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung**

CIALIS 2,5 mg Filmtabletten sind orange-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.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

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

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**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 Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Lilly 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

**United Kingdom**

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

**Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **CIALIS 5 mg Filmtabletten** Tadalafil

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

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

#### **1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

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

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

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

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

### **CIALIS darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Tadalafil oder einen der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.
- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich:**

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.

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

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

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostataentfernung in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht einnehmen dürfen, wenn Sie Nitrate anwenden.

Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter Alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden oder Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen.

Wenn Sie Medikamente einnehmen, die so genannte CYP3A4 Enzyme inhibieren (z. B. Ketoconazol oder Proteaseinhibitoren zur Behandlung von AIDS) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöht sein.

Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

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

#### **Bei Einnahme von CIALIS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol, siehe Abschnitt 3.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf das Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CIALIS:**

CIALIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?**

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

Die tägliche Anwendung von CIALIS kann bei Männern vorteilhaft sein, die 2-mal oder öfter pro Woche sexuell aktiv sind. 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. CIALIS Tabletten sind zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser. Sie können CIALIS mit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

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

Nehmen Sie CIALIS NICHT mehr als einmal pro Tag ein.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten:**

Informieren Sie Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CIALIS vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Wird in dieser Gebrauchsinformation eine Nebenwirkung als „sehr häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie zumindest von 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 100 Patienten berichtet wurde aber weniger als 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „gelegentlich“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 1.000 aber weniger als 1 von 100 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „selten“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 10.000 aber weniger als 1 von 1.000 Patienten berichtet wurde.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS eingenommen hatten, sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen.

Häufige Nebenwirkungen, die von Patienten, die CIALIS einnahmen berichtet wurden, beinhalten Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase, Schwindel, Herzklopfen, Bauchschmerzen und Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht, verschwommenes Sehen, Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, vermehrtes Schwitzen, Nasenbluten, Herzrasen (schneller Herzschlag), erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck und Brustschmerzen. Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Brustschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitrate an, sondern sollten Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Seltene Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS einnahmen schließen Ohnmacht, Migräne und Gesichtsschwellungen ein.

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

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

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

Einige weitere Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet, die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht ermittelbar. Dazu zählen Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag und Herzenge (Angina pectoris), schwerwiegende Hautrötungen und plötzlicher Herztod. Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Nachfolgende Untersuchungen bei Menschen legen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl eine Abnahme der Spermienkonzentration bei einigen Männern beobachtet wurde.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen CIALIS nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was CIALIS enthält**

Der Wirkstoff ist Tadalafil. Jede CIALIS Tablette enthält 5 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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 oder 28 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer: **Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

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

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**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 Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Lilly 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

**United Kingdom**

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

**Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im:**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **CIALIS 10 mg Filtabletten** Tadalafil

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

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

#### **1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

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

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

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

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

### **CIALIS darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Tadalafil oder einen der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.
- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich**

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.

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

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

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostataentfernung in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht einnehmen dürfen, wenn Sie Nitrate anwenden.

Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter Alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie

aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden oder Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen.

Wenn Sie Medikamente einnehmen, die so genannte CYP3A4 Enzyme inhibieren (z. B. Ketoconazol oder Proteaseinhibitoren zur Behandlung von AIDS) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöht sein.

Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol, siehe Abschnitt 3.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf das Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CIALIS**

CIALIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?**

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

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

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

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

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Wird in dieser Gebrauchsinformation eine Nebenwirkung als „sehr häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie zumindest von 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 100 Patienten berichtet wurde aber weniger als 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „gelegentlich“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 1.000 aber weniger als 1 von 100 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „selten“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 10.000 aber weniger als 1 von 1.000 Patienten berichtet wurde.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS eingenommen hatten, sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen.

Häufige Nebenwirkungen, die von Patienten, die CIALIS einnahmen berichtet wurden, beinhalten Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase, Schwindel, Herzklopfen, Bauchschmerzen und Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht, verschwommenes Sehen, Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, vermehrtes Schwitzen, Nasenbluten, Herzrasen (schneller Herzschlag), erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck und Brustschmerzen. Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Brustschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitrate an, sondern sollten Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Seltene Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS einnahmen schließen Ohnmacht, Migräne und Gesichtsschwellungen ein.

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

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

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

Einige weitere Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet, die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht ermittelbar. Dazu zählen Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag und Herzenge (Angina pectoris), schwerwiegende Hautrötungen und plötzlicher Herztod. Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Nachfolgende Untersuchungen bei Menschen legen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl eine Abnahme der Spermienkonzentration bei einigen Männern beobachtet wurde.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen CIALIS nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was CIALIS enthält**

Der Wirkstoff ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 10 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Talkum.

### **Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung**

CIALIS 10 mg Filmtabletten sind hellgelb, mandelförmig und mit "C10" 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., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

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

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**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 Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Lilly 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

**United Kingdom**

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

**Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **CIALIS 20 mg Filtabletten** Tadalafil

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

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

#### **1. WAS IST CIALIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

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

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

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

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

### **CIALIS darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Tadalafil oder einen der sonstigen Bestandteile von CIALIS sind.
- wenn Sie in jeglicher Form organische Nitrate oder Stickstoffoxid-Donatoren wie Amylnitrit einnehmen. Dies ist eine Gruppe von Arzneimitteln ("Nitrate"), die zur Behandlung von Angina pectoris (bestimmte Art von "Herzschmerzen") eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass CIALIS die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie unter einer schweren Herzerkrankung leiden oder kürzlich einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie kürzlich einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie unter niedrigem oder unkontrolliert hohem Blutdruck leiden.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) hatten, diese Erkrankung wird manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" beschrieben.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von CIALIS ist erforderlich**

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.

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

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

Es ist nicht bekannt, ob CIALIS bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostataentfernung in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit CIALIS ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn Sie Ihnen nicht verschrieben wurden, da sie Wechselwirkungen haben können. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn Sie mit Nitraten behandelt werden, weil Sie CIALIS nicht einnehmen dürfen, wenn Sie Nitrate anwenden.

Ein bestimmtes Arzneimittel, ein sogenannter Alpha-Blocker, wird manchmal zur Behandlung von Bluthochdruck oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie aufgrund einer dieser Krankheiten behandelt werden oder Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck einnehmen.

Wenn Sie Medikamente einnehmen, die so genannte CYP3A4 Enzyme inhibieren (z. B. Ketoconazol oder Proteaseinhibitoren zur Behandlung von AIDS) kann die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöht sein.

Nehmen Sie CIALIS nicht mit anderen Arzneimitteln ein, wenn Ihr Arzt Ihnen davon abrät.

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

### **Bei Einnahme von CIALIS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können CIALIS unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Für Informationen zur gleichzeitigen Einnahme mit Alkohol, siehe Abschnitt 3.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Einige Männer, die CIALIS im Rahmen von klinischen Studien einnahmen, haben über Schwindel berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf das Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CIALIS**

CIALIS enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. WIE IST CIALIS EINZUNEHMEN?**

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

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

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

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

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von CIALIS eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Wird in dieser Gebrauchsinformation eine Nebenwirkung als „sehr häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie zumindest von 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „häufig“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 100 Patienten berichtet wurde aber weniger als 1 von 10 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „gelegentlich“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 1.000 aber weniger als 1 von 100 Patienten berichtet wurde. Wird eine Nebenwirkung als „selten“ beschrieben, bedeutet dies, dass sie von mehr als 1 von 10.000 aber weniger als 1 von 1.000 Patienten berichtet wurde.

Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS eingenommen hatten, sind Kopfschmerzen und Verdauungsstörungen.

Häufige Nebenwirkungen, die von Patienten, die CIALIS einnahmen berichtet wurden, beinhalten Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Gesichtsrötung, verstopfte Nase, Schwindel, Herzklopfen, Bauchschmerzen und Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht, verschwommenes Sehen, Schwellungen der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, vermehrtes Schwitzen, Nasenbluten, Herzrasen (schneller Herzschlag), erhöhter Blutdruck, niedriger Blutdruck und Brustschmerzen. Falls während oder nach einer sexuellen Aktivität Brustschmerzen auftreten, wenden Sie KEINE Nitrate an, sondern sollten Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Seltene Nebenwirkungen bei Patienten, die CIALIS einnahmen schließen Ohnmacht, Migräne und Gesichtsschwellungen ein.

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

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

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

Einige weitere Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die CIALIS eingenommen hatten, berichtet, die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist nicht ermittelbar. Dazu zählen Krampfanfälle und vorübergehender Gedächtnisverlust, einige Erkrankungen, die den Blutfluss zum Auge beeinträchtigen, unregelmäßiger Herzschlag und Herzenge (Angina pectoris), schwerwiegende Hautrötungen und plötzlicher Herztod. Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

In einer Tierart wurden Effekte beobachtet, die auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit hindeuten könnten. Nachfolgende Untersuchungen bei Menschen legen nahe, dass dieser Effekt bei Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl eine Abnahme der Spermienkonzentration bei einigen Männern beobachtet wurde.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST CIALIS AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen CIALIS nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was CIALIS enthält**

Der Wirkstoff ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Talkum.

### **Wie CIALIS aussieht und Inhalt der Packung**

CIALIS 20 mg Filmtabletten sind gelb, mandelförmig und mit "C20" 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., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

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

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**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 Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Lilly 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

**United Kingdom**

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

**Die Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.