

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten
Tadalafil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten
Tadalafil Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten
Tadalafil Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 41,9 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 83,8 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 167,7 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 335,4 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

2,5 mg filmomhulde tabletten

Oker- tot geelkleurige, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van circa 5 mm. Aan de ene kant gemerkt met "2,5" en aan de andere kant glad.

5 mg filmomhulde tabletten

Oker- tot geelkleurige, ovaalvormige, filmomhulde tablet van circa 8 x 4 mm. Aan de ene kant gemerkt met "5" en aan de andere kant glad.

10 mg filmomhulde tabletten

Oker- tot geelkleurige, ovaalvormige, filmomhulde tablet van circa 11 x 6 mm. Aan de ene kant gemerkt met "10". De andere kant van de tablet is glad.

20 mg filmomhulde tabletten

Oker- tot geelkleurige, ovaalvormige, filmomhulde tablet van circa 15 x 9 mm. Aan de ene kant gemerkt met "20". De andere kant van de tablet heeft een dubbele breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften en/of kwarten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tadalafil Sandoz 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg filmomhulde tabletten:

Behandeling van erectiele disfunctie bij volwassen mannen. Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten:

Behandeling van de tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen.

Tadalafil Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten:

Volwassenen

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse II of III om de inspanningscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1).

De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH-geassocieerde collageen-vasculaire ziekte.

Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 jaar en ouder met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Erectiele disfunctie bij volwassen mannen

In het algemeen is de aanbevolen dosis 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Bij die patiënten bij wie tadalafil 10 mg onvoldoende effect heeft, kan 20 mg worden geprobeerd.

Het kan tenminste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

Tadalafil 10 en 20 mg is bedoeld voor gebruik vóór de verwachte seksuele activiteit en het wordt niet aanbevolen voor voortdurend dagelijks gebruik.

Bij patiënten die tadalafil vaak verwachten te gebruiken (d.w.z. ten minste twee keer per week) kan een regime van eenmaal daags de laagste dosis Tadalafil geschikt worden geacht, afhankelijk van de keuze van de patiënt en het oordeel van de arts.

Bij deze patiënten is de aanbevolen dosis 5 mg eenmaal daags in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. De dosis kan worden verlaagd tot eenmaal daags 2,5 mg afhankelijk van individuele verdraagbaarheid.

De geschiktheid van voortgaand gebruik van het dagelijkse regime dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.

Benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen

De aanbevolen dosering is 5 mg elke dag in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel. Voor volwassen mannen die worden behandeld voor zowel benigne prostaathyperplasie als erectiele disfunctie is de aanbevolen dosering ook 5 mg elke dag in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. Patiënten die tadalafil 5 mg voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet kunnen verdragen dienen een alternatieve therapie te overwegen omdat de werkzaamheid van tadalafil 2,5 mg voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet is aangetoond.

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling dient uitsluitend te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 40 mg (2 x 20 mg) eenmaal daags in te nemen met of zonder voedsel.

Pediatische patiënten (2 jaar tot 17 jaar)

De aanbevolen eenmaal daagse doseringen gebaseerd op leeftijd en gewichtsklassen bij pediatische patiënten worden hieronder weergegeven.

Leeftijd en/of gewicht van de pediatische patiënt	Aanbevolen dagelijkse dosering en doseringsschema
Leeftijd \geq 2 jaar Lichaamsgewicht \geq 40 kg Lichaamsgewicht $<$ 40 kg	40 mg (twee tabletten van 20 mg) eenmaal per dag 20 mg (één tablet van 20 mg of 10 ml orale suspensie (OS), 2 mg/ml tadalafil*) eenmaal per dag

*Orale suspensie is beschikbaar voor toediening aan pediatische patiënten die 20 mg nodig hebben en niet in staat zijn om tabletten door te slikken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over de farmacokinetiek of werkzaamheid bij patiënten $<$ 2 jaar. De meest geschikte dosis tadalafil bij kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot $<$ 2 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt tadalafil niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Vertraagde dosis, vergeten dosis, of braken

Als de toediening van tadalafil vertraagd is, maar nog wel op dezelfde dag plaatsvindt, dan dient de dosis te worden ingenomen zonder aanpassingen in de daaropvolgende doseringsschema's. Patiënten dienen geen extra dosis in te nemen aqls een dosis is vergeten.

Patiënten moeten geen extra dosis innemen na braken.

Speciale populaties

Ouderen

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij oudere patiënten.

Verminderde nierfunctie

- Volwassen mannen met erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie: Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie. Voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis voor 'on-demand' behandeling. Eenmaal daagse dosering van 2,5 of 5 mg tadalafil zowel voor de behandeling van erectiele disfunctie als voor benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

- Pulmonale arteriële hypertensie:

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosis van 20 mg eenmaal daags aanbevolen. De dosis kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal daags afhankelijk van individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten < 40 kg en met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 10 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag, gebaseerd op individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verstoorde leverfunctie

- Volwassen mannen met erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie: Voor de behandeling van erectiele disfunctie met gebruik van tadalafil 'on-demand' is de aanbevolen dosis tadalafil 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C); indien het wordt voorgeschreven moet er een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvende arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil zowel voor de behandeling van erectiele disfunctie als voor benigne prostaathyperplasie is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvend arts derhalve een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

- Pulmonale arteriële hypertensie:

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Vanwege beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) kan een startdosis van 20 mg eenmaal daags worden overwogen.

Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten < 40 kg en met licht tot matig verminderde leverfunctie kan een startdosering van 10 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele beoordeling van voordelen en risico's te worden gedaan bij patiënten van alle leeftijden. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt dosering van tadalafil niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Diabetes

Volwassen mannen met erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie: Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij diabetische patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van tadalafil bij pediatrische patiënten voor de behandeling van erectiele disfunctie.

De dosering en werkzaamheid van tadalafil is bij kinderen met een leeftijd van < 2 jaar niet vastgesteld met betrekking tot de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

In klinische onderzoeken heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofdioxide/cGMP mechanisme. Daarom is toediening van tadalafil aan patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Tadalafil mag niet gebruikt worden bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies en daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd:

- patiënten die binnen een termijn van 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt,
- patiënten met instabiele angina of een angina die optreedt tijdens de seksuele gemeenschap,
- patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association in de afgelopen 6 maanden,
- patiënten met ongecontroleerde aritmieën, hypotensie (<90/50 mm Hg), of ongecontroleerde hypertensie,
- patiënten die de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

Tadalafil is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterior ischemisch oogzenuwlijden (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vóór behandeling van volwassen mannen met erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie met tadalafil

Voordat farmacologische behandeling wordt overwogen, dient de medische voorgeschiedenis te worden bepaald en een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie te diagnosticeren en mogelijke onderliggende oorzaken te bepalen.

Voorafgaande aan het instellen van elke behandeling van erectiele disfunctie, dienen artsen rekening te houden met de cardiovasculaire status van hun patiënten, omdat er een bepaalde mate van cardiaal risico bestaat bij seksuele activiteit. Tadalafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, resulterend in lichte en voorbijgaande verlagingen van de bloeddruk (zie rubriek 5.1) en als zodanig het hypotensieve effect van nitraten versterkend (zie rubriek 4.3).

De evaluatie van erectiele disfunctie dient de bepaling van mogelijke onderliggende oorzaken en de identificatie van een geschikte behandeling te omvatten na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

Voorafgaand aan het instellen van de behandeling met tadalafil voor benigne prostaathyperplasie dienen patiënten te worden onderzocht om de aanwezigheid van carcinomen in de prostaat uit te sluiten en zorgvuldig te worden beoordeeld op cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Cardiovasculaire aandoeningen

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, inclusief myocardinfarct, acute hartdood, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, TIA (transient ischemic attack), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn gemeld tijdens de postmarketingfase en/of in klinische studies bij gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan tadalafil, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte werden niet opgenomen in klinische onderzoeken naar PAH:

- Patiënten met klinisch significante mitralis- of aortaklepaandoening
- Patiënten met pericardconstrictie
- Patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie
- Patiënten met significante linkerventrikeldisfunctie
- Patiënten met levensbedreigende aritmieën
- Patiënten met symptomatische coronaire vaatziekte
- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie.

Omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van tadalafil bij deze patiënten, wordt het gebruik van tadalafil niet aanbevolen.

Pulmonale vaatverwijders kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met een pulmonale veno-occlusieve aandoening aanzienlijk verslechteren. Omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over toediening van tadalafil bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve aandoening, wordt de toediening van tadalafil aan dergelijke patiënten niet aanbevolen. De mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening dient in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden.

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen die kunnen leiden tot voorbijgaande verlaging van de bloeddruk. Artsen dienen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen, zoals ernstige linkerventrikel outflow-obstructie, vochtdepletie, autonome hypotensie of patiënten met rusthypotensie, negatieve invloed zouden kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten.

Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan tadalafil een bloeddrukdaling veroorzaken. Wanneer een dagelijkse behandeling met tadalafil wordt ingezet, dient eventuele dosisaanpassing van de antihypertensiebehandeling afdoende klinisch te worden overwogen.

Bij patiënten die alfa(1)-blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil en doxazosine wordt derhalve niet aanbevolen.

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5-remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico van acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers. Omdat dit relevant kan zijn

voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van tadalafil te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3). Patiënten met een bekende erfelijke degeneratieve netvliesandoening, waaronder retinitis pigmentosa, werden niet opgenomen in de klinische onderzoeken voor pulmonale arteriële hypertensie, en het gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Verminderd gehoor of plots gehoorverlies

Er zijn gevallen van plots gehoorverlies gemeld na het gebruik van tadalafil. Hoewel er in een aantal gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals leeftijd, diabetes, hypertensie, eerder voorgesproken gehoorverlies en geassocieerde bindweefselaandoeningen), moeten patiënten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken in geval van plots optredend verminderd gehoor of gehoorverlies.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Vanwege toenemende blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het onvermogen de klaring via dialyse te beïnvloeden, wordt eenmaal daagse dosering van tadalafil niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid van eenmalige toediening van tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien tadalafil wordt voorgeschreven voor gebruik 'on demand' moet er een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Eenmaal daagse toediening is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C), en daarom wordt dagelijkse dosering van tadalafil niet aanbevolen.

Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

Priapisme is gemeld bij mannen die werden behandeld met PDE5-remmers. Patiënten die erecties hebben die 4 of meer uur duren, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische assistentie te vragen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot weefselschade en permanent verlies van de potentie.

Tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische misvormingen van de penis (zoals angulatie, caverneuze fibrose of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die hen vatbaar maken voor priapisme (zoals bij sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

Bij patiënten die chronisch gebruik maken van krachtige inductoren van CYP3A4, zoals rifampicine, wordt het gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers gebruiken, zoals ketoconazol of ritonavir, wordt het gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Behandelingen voor erectiele disfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiele disfunctie zijn niet onderzocht. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze tadalafil niet met deze geneesmiddelen mogen gebruiken.

Prostacycline en analogen daarvan

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil bij gelijktijdige toediening met prostacycline of analogen daarvan zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening.

Bosentan

De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan gebruiken, is niet afdoende aangetoond (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Tadalafil Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn onderzoeken naar interacties uitgevoerd met 10 en/of 20 mg tadalafil, zoals hieronder aangegeven. Ten aanzien van die interactie-onderzoeken waarbij alleen 10 mg tadalafil is gebruikt, kunnen klinisch relevante interacties bij hogere doses niet volledig worden uitgesloten.

Effecten van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Antischimmelmiddelen op basis van azolen (bijv. ketoconazol)

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Een selectieve CYP3A4-remmer, ketoconazol (dagelijks 200 mg), verhoogde de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%, ten opzichte van de AUC- en de C_{max} -waarden voor tadalafil alleen. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%.

Proteaseremmers (bijv. ritonavir)

Ritonavir, een proteaseremmer, (tweemaal daags 200 mg), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Ritonavir (tweemaal daags 500 mg of 600 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis tadalafil (20 mg) met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%.

Hoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, clarithromycine, itraconazol en pompelmoessap met voorzichtigheid tegelijkertijd worden toegediend, aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4). Als gevolg hiervan kan de incidentie van de bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden genoemd, toenemen.

Transporterende stoffen

De rol van transporterende stoffen (zoals p-glycoproteïne) bij de dispositie van tadalafil is onbekend. Er is dus de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties via remming van transporterende stoffen.

Cytochroom P450-inductoren

Antimicrobiële geneesmiddelen (bijv. rifampicine)

Een CYP3A4-inductor, rifampicine (dagelijks 600 mg), verlaagde de AUC van tadalafil met 88% en de C_{max} met 46%, ten opzichte van de AUC- en C_{max} -waarden voor tadalafil alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend.

Ook andere CYP3A4-inductoren zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil verlagen.

Endotheline-1-receptorantagonisten (bijv. bosentan)

Bosentan (tweemaal daags 125 mg), een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 en een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19, verlaagde de systemische blootstelling aan tadalafil (eenmaal daags 40 mg) met 42 % en C_{\max} met 27 % na gelijktijdige toediening van meerdere doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan gebruiken, is niet afdoende aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{\max}) aan bosentan en de metabolieten daarvan. De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil met andere endotheline-1-receptorantagonisten zijn niet onderzocht.

Effecten van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische onderzoeken heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is toediening van tadalafil aan patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek, waarbij 150 proefpersonen dagelijkse doses van 20 mg tadalafil gedurende 7 dagen en 0,4 mg sublinguaal nitroglycerine op verschillende tijdstippen kregen, duurde deze interactie meer dan 24 uur en was niet meer waarneembaar wanneer er 48 uren waren verstreken na de laatste dosis tadalafil. Derhalve moet er bij een patiënt die een dosis tadalafil (2,5 mg – 20 mg) krijgt voorgeschreven, wanneer de toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht in een levensbedreigende situatie, tenminste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis tadalafil voordat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

Antihypertensiva (zoals calciumkanaalblockers)

De gelijktijdige toediening van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogt significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfablokker. Dit effect duurde minstens 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten niet gemeld met alfuzosine of tamsulosine. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfablokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosis en geleidelijk aangepast worden.

In klinisch-farmacologische studies is het potentieel van tadalafil (10 en 20 mg) om de hypotensieve effecten van antihypertensiva te versterken, onderzocht. De belangrijkste klassen antihypertensiva werden onderzocht (ofwel als monotherapie ofwel als deel van combinatietherapie), waaronder calciumkanaalblockers (amlodipine), angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblockers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblockers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumkanaalblockers, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve voor onderzoeken met angiotensine-II-receptorblockers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch- farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij proefpersonen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in ambulante bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij proefpersonen in het onderzoek, bij wie de bloeddruk goed onder controle was, de daling minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij proefpersonen in het onderzoek, bij wie de bloeddruk niet onder controle was, was de daling groter, hoewel deze daling niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de proefpersonen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers, zoals doxazosine – zie bovenstaand) in het algemeen licht is

en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit fase 3 klinische studies liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Echter, er moet een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, wanneer zij behandeld worden met antihypertensiva.

Riociguat

Preklinische onderzoeken toonden een aanvullend systemisch bloeddrukverlagend effect aan wanneer PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het hypotensieve effect van PDE5-remmers te versterken. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

5-alfa-reductaseremmers

In een klinische studie waarbij tadalafil 5 mg gelijktijdig toegediend met finasteride 5 mg werd vergeleken met placebo plus finasteride 5 mg ter verlichting van BPH-symptomen, werden geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd. Er is echter geen formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie uitgevoerd om het effect van tadalafil en 5-alfa-reductaseremmers (5-ARI's) te evalueren, en er dient derhalve voorzichtigheid in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van tadalafil en 5-ARI's.

CYP1A2-substraten (bijv. theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil werd toegediend in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodiësteraseremmer) in een klinisch-farmacologische studie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 slagen per minuut (bpm)) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen.

Ethinylestradiol en terbutaline

Het is aangetoond dat tadalafil een verhoging van de orale biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol veroorzaakt. Bij steady-state verhoogde tadalafil (40 mg eenmaal daags) de ethinylestradiol-blootstelling (AUC) met 26% en de C_{max} met 70% ten opzichte van orale anticonceptie toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel wat suggereert dat het effect van ethinylestradiol het gevolg is van remming van sulfatering in de darmen door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker. Een vergelijkbare toename in AUC en C_{max} zoals te zien is met ethinylestradiol kan worden verwacht met orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk vanwege remming van sulfatering in de darmen door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

Alcohol

Alcoholconcentraties (gemiddelde maximale bloedconcentratie 0,08%) werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden 3 uur na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Alcohol werd op een zodanige wijze toegediend dat de mate van alcoholabsorptie gemaximaliseerd werd (op nuchtere maag en geen toediening van voedsel tot 2 uur na inname van alcohol). Tadalafil (20 mg) verhoogde de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Wanneer tadalafil werd toegediend samen met lagere doses alcohol (0,6 g/kg), werd er geen hypotensie waargenomen en kwam duizeligheid voor met een frequentie die overeenkwam met die van alcohol alleen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet versterkt door tadalafil (10 mg).

Geneesmiddelen die via cytochroom-P450 worden gemetaboliseerd

Het wordt niet verwacht dat tadalafil klinisch significante remming of inductie van de klaring van geneesmiddelen veroorzaakt die worden gemetaboliseerd via CYP450-isovormen. Onderzoeken hebben bevestigd dat tadalafil CYP450-isovormen niet remt of induceert, inclusief CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 en CYP2C19.

CYP2C9-substraten (bijv. R-warfarine)

Tadalafil (10 mg en 20 mg) had geen klinisch significant effect op de blootstelling (AUC) aan S-warfarine of R-warfarine (CYP2C9-substraat), noch beïnvloedde tadalafil de door warfarine geïnduceerde veranderingen in protrombinetijd.

Acetylsalicylzuur (aspirine)

30 Tadalafil (10 mg en 20 mg) potentieert de verlenging van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur niet.

P-glycoproteïnesubstraten (e.g. digoxine)

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Antidiabetica

Specifieke interactiestudies met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse zijn de schattingen van de schijnbare klaring (Cl/F) en het effect van bosentan op Cl/F bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met PAH. Er is geen dosisaanpassing nodig voor tadalafil voor gebruik met bosentan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tadalafil bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tadalafil te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat tadalafil in melk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tadalafil mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten gezien die mogelijk duiden op verminderde vruchtbaarheid. Twee daaropvolgende onderzoeken duiden erop dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, al is bij sommige mannen een verminderde spermaconcentratie waargenomen (zie rubrieken 5.1 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tadalafil heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in de klinische studies gelijk was, dienen patiënten te weten hoe ze op tadalafil reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Tadalafil voor erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die tadalafil gebruiken voor de behandeling van erectiele disfunctie of benigne prostaathyperplasie waren hoofdpijn, dyspepsie, rugpijn en myalgie, waarbij de incidentie toeneemt met de hoogte van de dosis tadalafil. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij een eenmaal daagse dosering tadalafil zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel beschrijft de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies (met in totaal 8.022 patiënten op tadalafil en 4.422 patiënten op placebo) voor behandeling van erectiele disfunctie 'on-demand' en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem ²	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte ¹ (waaronder bloedingen), syncope, TIA's ¹ , migraine ² , toevallen ² , voorbijgaande amnesie	
<i>Oogaandoeningen</i>				
		Troebel zicht, sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, zwelling van oogleden, conjunctivale hyperemie, niet-arteritische anterieure ischemische optische neuropathie (NAION) ² , retinale bloedvatocclusie ²	Centrale sereuze chorioretinopathie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus	Plotseling gehoorverlies	
<i>Hartaandoeningen¹</i>				
		Tachycardie, palpities	Myocardinfarct, instabiele angina pectoris ² , ventriculaire aritmieën ²	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Opvliegers	Hypotensie ³ ,		

		hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neusverstopping	Dyspneu, epistaxis		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
	Dyspepsie	Buikpijn, braken, misselijkheid, gastro-oesofageale reflux		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens-Johnson syndroom ² , exfoliatieve dermatitis ² , hyperhidrose (zweeten)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
	Rugpijn, myalgie, pijn in extremiteit			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
		Langdurige erecties	Priapisme, penisbloeding, hematospermie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹ , perifeer oedeem, vermoeidheid	Gezichtsoedeem ² , acute hartdood ^{1,2}	

(1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).

(2) Bijwerkingen gemeld in de postmarketingperiode niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische studies.

(3) Meer gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij patiënten die eenmaal daags met tadalafil werden behandeld is een iets hogere incidentie van ecg-afwijkingen, hoofdzakelijk sinusbradycardie, gemeld dan bij patiënten die placebo kregen. De meeste van deze ecg-afwijkingen gingen niet gepaard met bijwerkingen.

Andere speciale populaties

Gegevens over patiënten ouder dan 65 jaar die tadalafil kregen in klinische studies, ofwel voor de behandeling van erectiele disfunctie ofwel voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie, zijn beperkt. In klinische studies met tadalafil 'on demand' voor de behandeling van erectiele disfunctie, werd diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags ingenomen voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie, werden duizeligheid en diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Tadalafil voor pulmonale arteriële hypertensie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld, die optraden bij $\geq 10\%$ van de patiënten in de behandelarm met tadalafil 40 mg, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, opvliegers, myalgie, nasofaryngitis en pijn in extremiteit. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. Gegevens over bijwerkingen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

In de placebogecontroleerde registratiestudie met tadalafil voor de behandeling van PAH werden in totaal 323 patiënten behandeld met tadalafil in doses die varieerden van 2,5 mg tot 40 mg eenmaal daags en werden 82 patiënten behandeld met placebo. De duur van de behandeling bedroeg 16 weken. De totale frequentie van stopzetting vanwege bijwerkingen was laag (tadalafil 11%, placebo 16%). Driehonderdzevenenvijftig (357) patiënten die de registratiestudie voltooiden, werden opgenomen in een langlopend vervolgonderzoek. De bestudeerde doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens het placebogecontroleerde klinische onderzoek onder patiënten met PAH die met tadalafil werden behandeld. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en/of na het in de handel brengen van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie bij mannen. Deze voorvallen zijn ofwel ingedeeld bij een frequentie die “niet bekend” is omdat de frequentie bij PAH-patiënten niet kan worden bepaald met de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld op basis van de onderzoeksgegevens uit de placebogecontroleerde registratiestudie met tadalafil.

Frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend¹
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
	Overgevoeligheidsreacties ⁵			Angio-oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn ⁶	Syncope, migraine ⁵	Toevallen ⁵ , voorbijgaande amnesie ⁵		Beroerte ² (inclusief bloedingen)
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Troebel zicht			Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION), retinaal bloedvatocclusie, gezichtsvelddefect, centrale sereuze chorioretinopathie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties ^{2,5}	Acute hartdood ^{2,5} , tachycardie ^{2,5}		Instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, myocardinfarct ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Opvliegers	Hypotensie	Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Nasofaryngitis (inclusief neusverstopping,	Epistaxis			

sinuscongestie en rinitis)				
<i>Maagdarmselselaandoeningen</i>				
Misselijkheid, dyspepsie (inclusief buikpijn/ongemak in de buikstreek ³)	Braken, gastro-oesofageale reflux			
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag	Urticaria ⁵ , hyperhidrose (zweeten) ⁵		Stevens-Johnson syndroom, exfoliatieve dermatitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Myalgie, rugpijn, pijn in extremiteit (inclusief ongemakkelijk gevoel in ledemaat)				
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Toename uterusbloedingen ⁴	Priapisme ⁵ , penisbloeding, hematospermie		Langdurige erecties
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Gezichtsoedeem, pijn op de borst ²			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

(1) Voorvallen niet gemeld in registratiestudies en die met de beschikbare gegevens niet kunnen worden bepaald. De bijwerkingen zijn opgenomen in de tabel naar aanleiding van postmarketing- of onderzoeksgegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiele disfunctie.

(2) De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren.

(3) Actuele MedDRA-termen die zijn opgenomen zijn abdominaal ongemak, abdominale pijn, onderbuikpijn, bovenbuikpijn, ongemak in de maagstreek.

(4) Klinische niet-MedDRA-term om meldingen rond aandoeningen met afwijkende/overmatige menstruatiebloedingen zoals menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale bloeding op te nemen.

(5) De bijwerkingen zijn opgenomen in de tabel naar aanleiding van postmarketing- of onderzoeksgegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiele disfunctie; en bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerking hadden in de placebogecontroleerde registratiestudie met tadalafil.

(6) Hoofdpijn was de vaakst gemelde bijwerking. Hoofdpijn kan optreden aan het begin van de therapie en neemt mettertijd af, ook als behandeling wordt voortgezet.

Pediatrie patiënten

In totaal werden 51 pediatrie patiënten met een leeftijd van 2,5 tot 17 jaar met PAH behandeld met tadalafil in klinische onderzoeken (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In totaal werden 391 pediatrie patiënten met PAH, van pasgeboren tot < 18 jaar, behandeld met tadalafil in een observationeel postmarketingonderzoek (H6D-JE-TD01). Na toediening van tadalafil waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vanwege de verschillen in onderzoeksopzet, steekproefomvang, geslacht, leeftijdsbereik en doseringen, worden de veiligheidsbevindingen van deze onderzoeken hieronder afzonderlijk beschreven.

Placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrie patiënten (H6D-MC-LVHV)

In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 35 patiënten met een leeftijd van 6,2 tot 17,9 jaar (gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar) met PAH, werden gedurende 24 weken in totaal 17 patiënten eenmaal daags behandeld met tadalafil 20 mg (cohort met middelzwaar gewicht, = 25 kg tot

< 40 kg) of 40 mg (cohort met zwaar gewicht, = 40 kg) en 18 patiënten werden behandeld met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen, die voorkomen bij = 2 patiënten die met tadalafil werden behandeld, waren hoofdpijn (29,4%), infectie van de bovenste luchtwegen en griep (beide 17,6%), en artralgie en epistaxis (beide 11,8%). Er werden geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen gemeld. Van de 35 pediatrische patiënten die werden behandeld in het kortetermijn placebo-gecontroleerd onderzoek, gingen 32 over in de 24 maanden durende langetermijn open-label extensiestudie en 26 patiënten hebben de follow-up afgerond. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Ongecontroleerd farmacokinetisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVIG)

In een pediatrisch oplopend doseerschema onderzoek met meerdere stappen, kregen 19 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar [spreiding 2,5 - 17 jaar] eenmaal daags tadalafil, voor een open-label behandelingsduur van 10 weken (termijn 1) en voor nog eens 24 maanden in een extensiestudie (termijn 2). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 8 patiënten (42,1%). Dit waren pulmonale hypertensie (21,0%), virale infectie (10,5%), en hartfalen, gastritis, pyrexie, diabetes mellitus type 1, koortsstuipen, presyncope, convulsies en ovariumcyste (beide 5,3%). Bij geen enkele patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden gemeld bij 18 patiënten (94,7%) en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (komen voor bij = 5 patiënten), waren hoofdpijn, pyrexie, virale infectie van de bovenste luchtwegen en braken. Er werden twee sterfgevallen gemeld.

Postmarketingonderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-JE-TD01)

Veiligheidsgegevens werden verzameld tijdens een observationeel postmarketingonderzoek met 391 pediatrische patiënten met PAH (maximale observatietermijn van 2 jaar) in Japan. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het onderzoek was $5,7 \pm 5,3$ jaar, waaronder 79 patiënten met een leeftijd van < 1 jaar, 41 met een leeftijd van 1 tot < 2 jaar, 122 met een leeftijd van 2 tot 6 jaar, 110 met een leeftijd van 7 tot 14 jaar en 39 met een leeftijd van 15 tot 17 jaar. Bijwerkingen werden gemeld bij 123 patiënten (31,5%). De incidentie van bijwerkingen (= 5 patiënten) waren pulmonale hypertensie (3,6%), hoofdpijn (2,8%), hartfalen en verminderd aantal bloedplaatjes (beide 2,0%), epistaxis en infectie van de bovenste luchtwegen (beide 1,8%) bronchitis, diarree en abnormale leverfunctie (beide 1,5%), en gastro-enteritis, gastro-enteropathie met eiwitverlies en verhoogde aspartaataminotransferase (beide 1,3%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 12,0% (= 3 patiënten), waaronder pulmonale hypertensie (3,6%), hartfalen (1,5%) en longontsteking (0,8%). Zestien sterfgevallen (4,1%) zijn gemeld, waarvan geen enkele gerelateerd was aan tadalafil.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, en multipale dagelijkse doses tot 100 mg werden aan patiënten met erectiele disfunctie gegeven. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen voorzover noodzakelijk. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica, geneesmiddelen gebruikt bij erectiele disfunctie, ATC-code: G04BE08.

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een krachtige en selectieve, reversibele remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het specifieke enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP).

Erectiele disfunctie en benigne prostaathyperplasie

Wanneer seksuele prikkeling de lokale vrijgave van stikstofoxide veroorzaakt, produceert de remming van PDE5 door tadalafil een verhoogde cGMP-spiegel in het corpus cavernosum. Dit resulteert in relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de weefsels van de penis waardoor een erectie wordt verkregen. Tadalafil heeft geen effect voor de behandeling van erectiele disfunctie bij afwezigheid van een seksuele stimulus.

Het effect van PDE5-remming op de cGMP-concentratie in het corpus cavernosum is ook waargenomen in het gladde spierweefsel van de prostaat, de blaas en hun vasculaire toevoer. De resulterende vasculaire relaxatie verhoogt perfusie van het bloed, wat het mechanisme kan zijn waardoor de symptomen van benigne prostaathyperplasie verminderen. Deze vasculaire effecten kunnen worden gecompliceerd door remming van zenuwactiviteit naar de blaas toe en relaxatie van glad spierweefsel van de prostaat en de blaas.

Pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie gaat gepaard met verminderde afgifte van stikstofoxide door het vaatendotheel en daaropvolgende verlaging van cGMP-concentraties in de gladde spieren van de longvaten. PDE5 is de belangrijkste fosfodiësterase in het pulmonale vaatstelsel. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties cGMP, wat resulteert in relaxatie van de gladde spiercellen van de longvaten en vasodilatie van het vaatbed in de longen.

Farmacodynamische effecten

Uit onderzoeken *in vitro* is gebleken dat tadalafil een selectieve PDE5-remmer is. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, de skeletspieren, de bloedplaatjes, de nieren, de longen en het cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal krachtiger voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2 en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, de hersenen, de bloedvaten, de lever en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal krachtiger voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal krachtiger voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal krachtiger voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Erectiele disfunctie

In drie klinische studies werd bij 1.054 patiënten, in hun thuissituatie, de responsperiode vastgesteld van tadalafil op verzoek. Tadalafil liet ten opzichte van placebo een significante verbetering zien van de erectiele functie en het vermogen om succesvolle seksuele gemeenschap te hebben tot 36 uur na de

dosering, evenals het vermogen van de patiënt om een erectie te verkrijgen en te behouden voor succesvolle seksuele gemeenschap vanaf 16 minuten na dosering.

Voor tadalafil 'on demand' zijn doses van 2 t/m 100 mg beoordeeld in 16 klinische onderzoeken met 3.250 patiënten, waaronder patiënten met erectiele disfunctie in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologie, leeftijd (tussen 21 en 86 jaar) en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden last van erectiele disfunctie sinds ten minste 1 jaar. In de primaire werkzaamheidsonderzoeken van algemene populaties, meldde 81% van de patiënten dat tadalafil een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35% voor placebo. Ook meldden patiënten met erectiele disfunctie onafhankelijk van de mate van ernst een verbetering van hun erectie bij gebruik van tadalafil (respectievelijk 86%, 83% en 72% voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis, in vergelijking met 45%, 42% en 19% met placebo). In de primaire werkzaamheidsonderzoeken was 75% van de pogingen tot geslachtsgemeenschap succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

Voor een eenmaal daagse evaluatie van tadalafil in doses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg werden aanvankelijk 3 klinische onderzoeken uitgevoerd met 853 patiënten van verschillende leeftijd (tussen 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met erectiele disfunctie in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidsonderzoeken van algemene populaties was het gemiddelde percentage per proefpersoon van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% op tadalafil 5 mg, 50% op tadalafil 2,5 mg, ten opzichte van 31 en 37% met placebo. In het onderzoek bij patiënten met een erectiele disfunctie secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage per proefpersoon van succesvolle pogingen 41 en 46% met resp. tadalafil 5 mg en 2,5 mg, ten opzichte van 28% met placebo. De meeste patiënten in alle drie de onderzoeken waren responders in eerdere 'on-demand' behandelingen met PDE5-remmers. In een volgend onderzoek werden 217 patiënten die nog nooit eerder met PDE5-remmers waren behandeld, gerandomiseerd naar tadalafil 5 mg eenmaal daags versus placebo. Het gemiddelde percentage per proefpersoon van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68% voor tadalafil-patiënten vergeleken met 52% voor patiënten op placebo.

Benigne prostaathyperplasie

Tadalafil werd bestudeerd in 4 klinische onderzoeken van 12 weken met 1.500 patiënten met tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie. De verbetering in de totale 'international prostate symptom score' met tadalafil 5 mg in de 4 onderzoeken waren -4,8, -5,6, -6,1 en -6,3 ten opzichte van -2,2, -3,6, -3,8 en -4,2 met placebo. De verbeteringen in de totale 'international prostate symptom score' vonden al in de eerste week plaats. In een van de onderzoeken, die ook tamsulosine 0,4 mg als actief vergelijkingsmiddel omvatte, was de verbetering in de totale 'international prostate symptom score' met tadalafil 5 mg, tamsulosine en placebo respectievelijk -6,3, -5,7 en -4,2.

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 405 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Toegestane achtergrondtherapie bevatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125 mg tweemaal daags) en chronische anticoagulatie, digoxine, diuretica en zuurstof. Meer dan de helft (53,3%) van de patiënten in het onderzoek kregen gelijktijdige behandeling met bosentan.

Patiënten werden gerandomiseerd naar één van de 5 behandelgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). De patiënten waren minimaal 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan gebruik van anorexigene middelen, gerelateerd aan infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie), geassocieerd met een atriumseptumdefect of geassocieerd met chirurgisch herstel met een duur van ten minste 1 jaar van een congenitale systemisch-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventriculair septumdefect, open ductus

arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (variërend van 14 tot en met 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was blank (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren overheersend idiopathische PAH (61,0%) en gerelateerd aan collageen-vasculaire ziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een WHO functionele klasse III (65,2%) of II (32,1%). De gemiddelde 6-minuten loopafstand (6MWD) bij baseline was 343,6 meter.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering in 6-minuten loopafstand (6MWD) in week 16 ten opzichte van baseline. Alleen tadalafil 40 mg bereikte het in het protocol gedefinieerde niveau van significantieniveau met een voor placebo aangepaste mediane toename van 6MWD van 26 meter ($p=0,0004$; 95% BI: 9,5, 44,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95% BI: 15,2, 50,3). De verbetering in de loopafstand werd duidelijk na 8 weken behandeling. Significante verbetering ($p<0,01$) in de 6MWD werd aangetoond in week 12, toen de patiënten gevraagd werd het innemen van onderzoeksmedicatie uit te stellen teneinde de dalconcentratie van de werkzame stof te zien. De resultaten waren over het algemeen consistent in subgroepen naar leeftijd, geslacht, PAH-etiologie, WHO functionele klasse bij baseline en 6MWD. De voor placebo aangepaste mediane toename in 6MWD was 17 meter ($p=0,09$; 95% BI: -7,1, 43,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95% BI: -2,4, 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen toegevoegd aan de hen tegelijkertijd toegediende bosentan ($n=39$), en was 39 meter ($p<0,01$, 95% BI: 13,0, 66,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 44 meter, 95% BI: 19,7, 69,0) bij die patiënten die alleen 40 mg tadalafil kregen ($n=37$).

Het percentage patiënten met verbetering in WHO functionele klasse in week 16 was vergelijkbaar tussen de tadalafil 40 mg- en de placebogroep (23% versus 21%). De incidentie van klinische verslechtering in week 16 bij patiënten behandeld met tadalafil 40 mg (5%; 4 van de 79 patiënten) was minder dan bij placebo (16%; 13 van de 82 patiënten). Veranderingen in de Borg dyspneu score waren zowel bij placebo als bij tadalafil 40 mg klein en niet significant.

Daarnaast werden, vergeleken met placebo, verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): fysieke functie, algemene fysieke toestand, lichaamspijn, algemene gezondheid, vitaliteit en sociaal functioneren. Geen verbeteringen werden waargenomen in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): emotionele en geestelijke gezondheid. In vergelijking met placebo werden verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de VS- en VK-indexscores van EuroQol (EQ-5D), omvattende mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressiecomponenten en op de visuele analoge schaal (VAS).

Cardiopulmonale hemodynamica werd uitgevoerd bij 93 patiënten. Tadalafil 40 mg verhoogde het hartminuutvolume (0,6 l/min) en verminderde de pulmonale arteriële bloeddruk (-4,3 mmHg) en pulmonale vasculaire resistentie (-209 dyn.s/cm⁵) vergeleken met de uitgangswaarde ($p<0,05$). Analyses achteraf toonden echter aan dat veranderingen van de uitgangswaarde in cardiopulmonale hemodynamische parameters voor de tadalafil 40 mg behandelgroep niet significant verschilden vergeleken met placebo.

Langetermijnbehandeling

357 patiënten uit de placebogecontroleerde studie zijn begonnen met een uitbreidingsstudie op lange termijn. Hiervan zijn 311 patiënten behandeld met tadalafil gedurende ten minste 6 maanden en 293 gedurende 1 jaar (mediane blootstelling 365 dagen: variërend van 2 dagen tot 415 dagen). Voor die patiënten voor wie er gegevens zijn, is het overlevingspercentage na 1 jaar 96,4%. Daarenboven blijkt de 6-minuten loopafstand en de status van de functionele klasse volgens de WHO stabiel te zijn bij diegenen die gedurende 1 jaar met tadalafil behandeld zijn.

Tadalafil 20 mg gaf na toediening bij gezonde individuen ten opzichte van placebo geen significant verschil in systolische en diastolische bloeddruk bij achteroverliggende houding (gemiddelde

maximale afname van respectievelijk 1,6/ 0,8 mm Hg), systolische en diastolische bloeddruk bij staande houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 0,2/ 4,6 mm Hg) en geen significante verandering in de hartslag.

In een studie waarbij het effect van tadalafil op het gezichtsvermogen werd onderzocht, werd geen verslechtering van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruikmakend van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Deze bevinding is verenigbaar met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische onderzoeken zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (<0,1%).

Er zijn drie onderzoeken uitgevoerd bij mannen om het mogelijk effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg tadalafil (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze onderzoeken zijn afnamen waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Pediatrische patiënten

Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen

In totaal werden 35 pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar met PAH aanvullend behandeld in een onderzoek (H6D-MC-LVHV) van 2 termijnen (in aanvulling op de huidige endotheline-receptorantagonist van de patiënt) om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van tadalafil te beoordelen. In de dubbelblinde termijn van 6 maanden (termijn 1) kregen 17 patiënten tadalafil en 18 patiënten kregen placebo.

De dosering tadalafil werd toegediend op basis van het gewicht van de patiënt tijdens het screeningsbezoek. De meerderheid van de patiënten (25 [71,4%]) was = 40 kg en kreeg 40 mg, en de overige patiënten (10 [28,6%]) wogen = 25 kg tot < 40 kg en kregen 20 mg. Er waren 16 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten in dit onderzoek; de gemiddelde leeftijd voor de totale populatie was 14,2 jaar (variërend van 6,2 tot 17,9 jaar). Er waren geen patiënten met een leeftijd van < 6 jaar ingeschreven in het onderzoek. Oorzaken van pulmonale arteriële hypertensie waren overwegend IPAH (74,3%) en PAH geassocieerd met aanhoudende of terugkerende pulmonale hypertensie na herstel van een aangeboren systemische shunt die leidde tot een pulmonale shunt (25,7%). De meerderheid van de patiënten behoorde tot WHO functionele klasse II (80%).

Het primaire doel van termijn 1 was om de werkzaamheid van tadalafil te beoordelen in vergelijking met placebo bij het verbeteren van 6MWD (loopafstand in 6 minuten) vanaf baseline tot week 24, zoals beoordeeld bij patiënten = 6 tot < 18 jaar die ontwikkelingsbekwaam waren om een 6-minuten loop (6MW)-test uit te voeren. Voor de primaire analyse (MMRM) was de LS gemiddelde (standaardfout: SE) verandering van baseline tot 24 weken in 6MWD 60 meter (SE: 20,4) voor tadalafil en 37 meter (SE: 20,8) voor placebo.

Daarnaast werd bij pediatrische patiënten met een leeftijd van = 2 jaar tot < 18 jaar met PAH ook een blootstellingsrespons (ER, exposure-response) model gebruikt om de 6MWD te voorspellen. Dit was gebaseerd op de blootstelling van pediatrische patiënten na 20 of 40 mg dagelijkse doseringen die bepaald zijn met behulp van een populatiefarmacokinetisch model en een geaccepteerd ER-model voor volwassenen (H6D-MC-LVGY). Het model toonde gelijkheid van respons tussen de door het model voorspelde en de daadwerkelijk waargenomen 6MWD bij pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar in het onderzoek H6D-MC-LVHV.

Er waren geen bevestigde gevallen van klinische verslechtering in beide behandelingsgroepen tijdens termijn 1. Het percentage patiënten met verbetering in functionele WHO-klasse van baseline tot week

24 was 40% in de tadalafilgroep vergeleken met 20% in de placebogroep. Daarnaast werd er ook een positieve trend van potentiële werkzaamheid waargenomen in de tadalafil groep in vergelijking met de placebogroep in metingen, zoals NT-Pro-BNP (behandelingsverschil: -127,4; 95%-BI; -247,05 tot -7,80), echocardiografische parameters (TAPSE: behandelingsverschil 0,43; 95%-BI; 0,14 tot 0,71; linkerventrikel EI-systolisch: behandelingsverschil -0,40; 95%-BI; -0,87 tot 0,07; linkerventrikel EI-diastolisch: behandelingsverschil -0,17; 95%-BI; -0,43 tot 0,09; 2 patiënten met gemelde pericardiale effusie uit de placebogroep en geen uit de tadalafil groep), en CGI-I (verbeterd in tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

Langetermijn extensiegegevens

In totaal gingen 32 patiënten uit het placebo-gecontroleerde onderzoek (H6D-MC-LVHV) de open-label extensietermijn van 2 jaar in (termijn 2), waarbij alle patiënten tadalafil kregen in de juiste gewichtscohort-gerelateerde dosering. Het primaire doel van termijn 2 was om de veiligheid van tadalafil op langetermijn te beoordelen.

In totaal hebben 26 patiënten de follow-up voltooid. Er zijn geen nieuwe veiligheidsmeldingen waargenomen gedurende deze periode. Vijf patiënten ervoeren klinische verslechtering; 1 had nieuwe syncope, 2 hadden een verhoging van de endotheel-receptorantagonist dosering, 1 had een toevoeging van nieuwe gelijktijdige therapie specifiek voor PAH en 1 was opgenomen in het ziekenhuis vanwege PAH-progressie. WHO-functionele klasse werd gehandhaafd of verbeterd bij de meeste patiënten aan het einde van termijn 2.

Farmacodynamische effecten bij kinderen met een leeftijd van < 6 jaar

Vanwege beperkte beschikbaarheid van farmacodynamische uitkomsten en het ontbreken van een geschikt en goedgekeurd klinisch eindpunt bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de werkzaamheid in deze populatie geëxtrapoleerd op basis van vergelijking van de blootstelling met die van de doseringen zoals die effectief zijn bij volwassenen.

De dosering en werkzaamheid van tadalafil zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Duchenne spierdystrofie

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne-spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armige onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 - 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroiden. Het onderzoek omvatte een 48 weken durende dubbelblinde periode waarin patiënten werden gerandomiseerd naar dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire eindpunt van 6-minuten loopafstand (6MWD): de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 meter (m) in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de groep met tadalafil 0,3 mg/kg ($p=0,307$) en -59,1 m in de groep met tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De algemene veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen zoals verwacht bij pediatrie DMD-patiënten die corticosteroiden krijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat tadalafil bevat in alle subgroepen van pediatrie patiënten met erectiele disfunctie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 4 uur na toediening. Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat tabletten en orale suspensie bio-equivalent zijn op basis van AUC (0- ∞). De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil filmomhulde tabletten worden niet door voedsel beïnvloed, dus kan het met of zonder voedsel worden ingenomen. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie van tadalafil orale suspensie is niet onderzocht; daarom moet tadalafil suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) had geen klinisch relevante effect op de snelheid en mate van absorptie. Voor kinderen werd tadalafil gedoseerd in klinische onderzoeken en postmarketingonderzoeken, waarbij er geen rekening is gehouden met voedsel zonder veiligheidsoverwegingen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 L bij steady-state, wat aangeeft dat tadalafil wordt verdeeld in weefsels. Bij therapeutische concentraties wordt 94% van tadalafil in plasma gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis is aangetroffen in het zaad van gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Tadalafil wordt voornamelijk door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 isovorm gemetaboliseerd. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcatechol glucuronide. Deze metaboliet is tenminste 13.000 maal minder krachtig voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 L/uur bij steady-state en de gemiddelde halfwaardetijd is 16 uur bij gezonde proefpersonen. Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de feces (ongeveer 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 36% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tadalafil bij gezonde proefpersonen is lineair wat betreft tijd en dosis. Over een doseringsbereik van 2,5 tot en met 20 mg nam de blootstelling aan tadalafil (AUC) proportioneel toe met de dosis bij gezonde proefpersonen. Tussen 20 mg en 40 mg is een minder dan proportionele toename in blootstelling waargenomen. Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg eenmaal daags, zijn steady-state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

Populatiefarmacokinetiek

De farmacokinetiek bepaald door een populatiebenadering is bij patiënten met erectiele disfunctie vergelijkbaar met de farmacokinetiek van proefpersonen zonder erectiele disfunctie.

Bij patiënten met pulmonale hypertensie die niet gelijktijdig bosentan kregen, was de gemiddelde blootstelling aan tadalafil bij steady-state na 40 mg 26% hoger vergeleken met die van gezonde vrijwilligers. Er waren geen klinisch relevante verschillen in C_{max} vergeleken met gezonde vrijwilligers. Beide resultaten suggereren een lagere klaring van tadalafil bij patiënten met pulmonale hypertensie in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Speciale populaties

Ouderen

Gezonde oudere proefpersonen (65 jaar en ouder) hadden een lagere orale klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) ten opzichte van gezonde proefpersonen in de leeftijd van 19 tot en met 45 jaar na een dosis van 10 mg. Dit leeftijdseffect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierinsufficiëntie

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg - 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde ongeveer de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een lichte (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met eindstadium nierfalen die dialyse ondergingen. Bij hemodialysepatiënten was de C_{max} 41% hoger dan de C_{max} waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Vanwege toenemende blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het onvermogen de klaring via dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde proefpersonen wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend.

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet er een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over eenmaal daagse dosering van tadalafil aan patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt dosering van tadalafil bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met diabetes

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij patiënten met diabetes was ongeveer 19% lager dan de AUC-waarde bij gezonde proefpersonen na een dosis van 10 mg. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Ras

Farmacokinetische onderzoeken hebben proefpersonen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat, en er zijn geen verschillen in typische blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd. Een dosisaanpassing wordt niet gebillijkt.

Geslacht

Bij gezonde vrouwelijke en mannelijke proefpersonen zijn na enkelvoudige en meervoudige doses tadalafil geen klinisch relevante verschillen in blootstelling waargenomen. Een dosisaanpassing wordt niet gebillijkt.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens van 36 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot < 18 jaar met PAH had het lichaamsgewicht geen invloed op de klaring van tadalafil; de AUC-waarden bij alle pediatrische gewichtsgroepen zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten bij dezelfde dosering.

Lichaamsgewicht bleek te voorspellen wat de piekblootstelling bij kinderen was; vanwege dit gewichtseffect is de dosering 20 mg per dag voor pediatrische patiënten = 2 jaar en met een gewicht van < 40 kg, en zal de C_{max} naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van pediatrische patiënten = 40 kg die 40 mg per dag innemen. De T_{max} van de tabletformulering werd geschat op ongeveer 4 uur

en was onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De halfwaardetijd van tadalafil werd geschat op 13,6 tot 24,2 uur voor een bereik van 10 tot 80 kg in lichaamsgewicht en vertoonde geen klinisch relevante verschillen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die 6 tot 12 maanden lang dagelijks tadalafil kregen met doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een 3 maal hogere blootstelling [bereik 3,7 – 18,6] dan gezien bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd die resulteerde in een afname van de spermatogenese bij sommige honden. Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Povidon K-12
Crospovidon (type B)
Natriumstearylfumarate

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)
Titaandioxide (E 171)
Talk
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2,5 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/OPA/aluminium/PVC of PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium blisterverpakkingen):
2 jaar

2,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/ACLAR/PVC-aluminium blisterverpakkingen):
3 jaar

5 mg, 10 mg en 20 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/OPA/aluminium/PVC of PVC/ACLAR/PVC-aluminium of PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium of PVC/ PVdC-aluminium blisterverpakkingen):
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/OPA/aluminium/PVC blisterverpakkingen of in PVC/ACLAR/PVC-aluminium blisterverpakkingen of in PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium blisterverpakkingen of in PVC/ PVdC-aluminium blisterverpakkingen (enkel voor 5 mg, 10 mg en 20 mg filmomhulde tabletten) en ingevoegd in een doos.

Verpakkingsgrootten:

Tadalafil Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten
28x1 filmomhulde tabletten

Tadalafil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten
14x1, 24x1, 28x1, 84x1 filmomhulde tabletten

Tadalafil Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten
4x1, 12x1, 24x1 filmomhulde tabletten

Tadalafil Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten
4x1, 8x1, 12x1, 24x1, 56x1 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tadalafil Sandoz 2,5 mg:
BE662771: Alu/OPA/alu/PVC blister
BE503404: PVC/ACLAR/PVC-alu blister; PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-alu blister

Tadalafil Sandoz 5 mg:
BE662772: Alu/OPA/alu/PVC blister
BE503413: PVC/ACLAR/PVC-alu blister; PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-alu blister; PVC/
PVdC-alu blister

Tadalafil Sandoz 10 mg:

BE662773: Alu/OPA/alu/PVC blister

BE503422: PVC/ACLAR/PVC-alu blister; PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-alu blister; PVC/
PVdC-alu blister

Tadalafil Sandoz 20 mg:

BE662774: Alu/OPA/alu/PVC blister

BE503431: PVC/ACLAR/PVC-alu blister; PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-alu blister; PVC/
PVdC-alu blister

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2016

Datum van laatste verlenging: 15 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024