

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Eurogenerics 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tadalafil Eurogenerics 20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke 20 mg tablet bevat 315,3 mg lactose (als lactose en lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Tadalafil Eurogenerics 20 mg: gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met de inscriptie "T 20" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde, met nominale afmetingen van 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Eurogenerics is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 ten minste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

Doses van 10 en 20 mg zijn bedoeld vóór de verwachte seksuele activiteit en worden 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 eenmaal daags 5 mg dagelijks 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 het dagelijkse regime dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Mannen met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Eenmaal daagse toediening van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met een verminderde leverfunctie

De aanbevolen dosis van tadalafil is 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico 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. Eenmaal daagse toediening van tadalafil is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvende arts dus een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met diabetes

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van tadalafil bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Niet alle aanbevolen doseringen zijn met de tabletten van 20 mg te realiseren; tadalafil is mogelijk ook verkrijgbaar als tabletten van 2,5, 5 en 10 mg.

Niet alle genoemde sterktes worden in de handel gebracht.

4.3 Contra-indicaties

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

Klinische studies hebben aangetoond dat tadalafil de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP mechanisme.

Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil mag niet worden gebruikt bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is.

Behandelende 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 in de voorafgaande 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt,
- patiënten met instabiele angina of angina die optreedt tijdens de seksuele gemeenschap,
- patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association, die in de laatste 6 maanden is opgetreden,
- patiënten met ongecontroleerde aritmie, hypotensie (< 90/50 mmHg) of ongecontroleerde hypertensie,
- patiënten die in de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

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

Gelijktijdige toediening van 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

Voor de aanvang van de behandeling met tadalafil

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

Voorafgaand aan het instellen van elke behandeling van erectiestoornissen, dienen behandelend 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 vasodilerende eigenschappen, resulterend in milde en voorbijgaande verlagingen van de bloeddruk (zie rubriek 5.1) en als zodanig het hypotensieve effect van nitraten versterkend (zie rubriek 4.3).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld 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.

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, inclusief myocardinfarct, plotse dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, TIA (transient ischemic attack), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn in de postmarketingfase en/of klinische studies gemeld. 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.

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 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 op 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 Eurogenerics te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

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

Verminderde leverfunctie

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van tadalafil aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

Patiënten die een erectie hebben die langer dan 4 uur of meer duurt, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

Tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol en erythromycine) gebruiken, aangezien verhoogde blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.5).

Tadalafil en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingsmethoden voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. De patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij tadalafil in dergelijke combinaties niet mogen gebruiken.

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- (Area Under the Curve) en de C_{max} -waarde van tadalafil alleen verhoogt een selectieve CYP3A4-remmer, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, tweemaal daags) die een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, claritromycine, itraconazol en pompelmoessap, met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).

Als gevolg hiervan kan de incidentie van bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

Transporters

De rol van transporterende stoffen (zoals p-glycoproteïne) bij de beschikbaarheid van tadalafil is onbekend.

Daarom bestaat de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties via remming van transporterende stoffen.

Cytochroom P450-inductoren

Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88% ten opzichte van de AUC-waarden van toediening van enkel tadalafil (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductoren, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil eveneens verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische studies heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3). Gebaseerd op de resultaten van een klinische studie waarin 150 personen dagelijks gedurende 7 dagen een dosis van 20 mg tadalafil kregen en 0,4 mg sublinguaal nitroglycerine op verschillende tijdstippen, duurde deze interactie meer dan 24 uur en was niet meer waarneembaar wanneer er 48 uur was verstreken na de laatste dosis tadalafil. Bij een patiënt die een dosis tadalafil (2,5 mg – 20 mg) krijgt voorgeschreven en bij wie in een levensbedreigende situatie toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht, moet dus ten minste 48 uur zijn verstreken na de laatste dosis tadalafil vóódat de toediening van nitraten wordt overwogen. In dergelijke omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

Antihypertensiva (inclusief calciumantagonisten)

Het gelijktijdig toedienen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosering en 20 mg als eenmalige dosis) verhoogt op significante wijze het bloeddrukverlagend effect van deze alfablokker.

Dit effect duurt ten minste 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope kan optreden. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers werden deze effecten niet gerapporteerd met alfuzosine of tamsulosine. Voorzichtigheid is echter geboden als tadalafil gebruikt wordt bij patiënten die met alfablokkers worden behandeld, met name bij ouderen. Behandelingen dienen met een minimale dosering te worden begonnen en geleidelijk te worden aangepast.

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil mogelijk de hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers,

enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers 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 personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers –zie hierboven–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase 3 studies liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter gepast klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Riociguat

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. In 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-alfareductaseremmers

In een klinische studie waarin tadalafil 5 mg gelijktijdig toegediend met finasteride 5 mg werd vergeleken met placebo plus finasteride 5 mg voor de verlichting van symptomen van benigne prostaathyperplasie, werden geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd. Omdat echter een formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie om het effect van tadalafil en 5-alfareductaseremmers (5-ARI's) te evalueren niet is uitgevoerd, dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van tadalafil en 5-ARI's.

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) werd toegediend in een klinisch-farmacologische studie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in deze studie, 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; een vergelijkbare toename kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, hoewel de klinische gevolgen hiervan niet zeker zijn.

Alcohol

Alcoholconcentraties (gemiddelde maximale bloedconcentratie 0,08%) werden niet door gelijktijdige toediening van tadalafil (10 mg 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 twee 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 hypotensie niet 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 vergroot door tadalafil (10 mg).

Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen

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

CYP2C9-substraten (bijvoorbeeld 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.

Aspirine

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

Antidiabetica

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tadalafil is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van tadalafil tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien.

Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Tadalafil dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bij honden zijn effecten waargenomen die mogelijk de vruchtbaarheid verminderen. Twee opeenvolgende klinische studies suggereren dat het onwaarschijnlijk is dat dit effect voorkomt bij mensen, alhoewel een vermindering in spermaconcentratie is waargenomen bij sommige mannen (zie rubrieken 5.1 en 5.3).

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

Tadalafil heeft een verwaarloosbaar kleine 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 zich ervan bewust te zijn hoe ze op tadalafil reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die tadalafil gebruiken voor de behandeling van erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie, waren hoofdpijn, dyspepsie, rugpijn en spierpijn; de incidentie neemt toe met de grootte van de dosering van tadalafil. De gemelde bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij eenmaal daagse toediening van tadalafil zijn gemeld, traden op in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die afkomstig zijn van spontane meldingen en placebogecontroleerde klinische studies (waaraan in totaal 7.116 patiënten op tadalafil en 3718 patiënten op placebo deelnamen) voor de ‘zo nodig’ en eenmaal daagse behandeling van erectiestoornissen en voor de eenmaal daagse behandeling van benigne prostaathyperplasie.

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 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 (transient ischemic attacks) ¹ , Migraine ² , Toevallen ² , Voorbijgaande amnesie	
<i>Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien, Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, Gezwollen oogleden, Conjunctieve hyperemie, Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) ² , Retinale bloedvatafsluiting ²	Centrale sereuze chorioretinopathie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus	Plotselinge doofheid	
<i>Hartaandoeningen¹</i>				
		Tachycardie, Palpitaties	Myocardinfarct, Instabiele angina pectoris ² , Ventriculaire	

			aritmie ²	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie ³ , Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neuscongestie	Dyspnoe, Epistaxis		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
	Dyspepsie	Buikpijn, Overgeven, Misselijkheid, Gastro- oesofageale reflux		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens-Johnson- syndroom ² , Exfoliatieve dermatitis ² , Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn, Spierpijn, Pijn in de extremiteiten			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
		Langdurige erecties	Priapisme, Bloeding van de penis, Hemospermie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹ , Perifeer oedeem, Vermoeidheid	Gezichtsoedeem ² , Plotse dood van cardiale oorsprong ^{1,2}	

- (1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- (2) Bijwerkingen die gemeld zijn na het op de markt brengen van het middel, maar niet werden waargenomen in placebogecontroleerde klinische studies.
- (3) Vaker 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 patiëntengroepen

Er zijn beperkte data bij patiënten boven de 65 jaar die in klinische studies tadalafil kregen, hetzij voor de behandeling van erectiestoornissen, hetzij voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In

klinische studies met tadalafil 'zo nodig' voor de behandeling van erectiestoornissen werd diarree vaker gemeld bij patiënten boven de 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie werden duizeligheid en diarree vaker gemeld bij patiënten boven de 75 jaar.

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: **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals meerdere dagelijkse doses tot 100 mg. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica, Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE08.

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-specifiek fosfodi-esterase type 5 (PDE5). Wanneer door seksuele prikkeling lokaal stikstofmonoxide wordt vrijgegeven, veroorzaakt inhibitie 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 bij afwezigheid van een seksuele stimulus.

Farmacodynamische effecten

In-vitrostudies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve PDE5-remmer is. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, en in skeletspieren, bloedplaatjes, de nieren, de longen en het cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor andere fosfodi-esterasen. 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

Er werden drie klinische studies bij 1054 patiënten in hun thuissituatie uitgevoerd om de responsperiode op tadalafil vast te stellen. Tadalafil liet ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering zien van de erectiele functie en het vermogen om succesvolle geslachtsgemeenschap te hebben tot 36 uur na inname, evenals het vermogen van de patiënt om vanaf 16 minuten na inname een erectie voor succesvolle gemeenschap te verkrijgen en te behouden.

Tadalafil gaf na toediening aan gezonde proefpersonen ten opzichte van placebo geen significant verschil in systolische en diastolische bloeddruk in liggende houding (gemiddelde maximale afname respectievelijk 1,6/0,8 mmHg), systolische en diastolische bloeddruk in staande houding (gemiddelde maximale afname respectievelijk 0,2/4,6 mmHg) en geen significante verandering in de hartslag.

In een studie waarbij de effecten van tadalafil op het gezichtsvermogen werden onderzocht, werd geen verstoring van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruik makend van de Farnsworth-Munsell-test met 100 kleurschakeringen. Deze bevinding is consistent met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische studies zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (< 0,1%).

Er zijn drie studies bij mannen uitgevoerd om het mogelijke 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 studies zijn afnames waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermac concentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

In 16 klinische studies met 3250 patiënten is tadalafil in doses van 2 tot 100 mg onderzocht, inclusief patiënten met een verschillende ernst van hun erectiestoornis (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (tussen 21 en 86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden gedurende ten minste 1 jaar een erectiestoornis. In de primaire effectiviteitstudies van de 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 een erectiestoornis, onafhankelijk van de ernst van de erectiestoornis, 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% bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitstudies was 75% van de pogingen tot geslachtsgemeenschap succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

In een 12 weken durende studie uitgevoerd bij 186 patiënten (142 tadalafil, 44 placebo) met erectiel disfunctioneren secundair aan ruggenmergletsel, verbeterde tadalafil significant het erectiel functioneren tot een gemiddeld per-subject aandeel van succesvolle pogingen bij patiënten die behandeld werden met tadalafil 10 of 20 mg (flexibele dosering, 'zo nodig') van 48% vergeleken met 17% bij placebo.

Pediatrische patiënten

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op 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 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep ($p = 0,307$) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg/kg-groep ($p = 0,538$). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD patiënten die corticosteroïden krijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van erectiestoornissen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch 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 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald. De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan tadalafil met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, wat op distributie van tadalafil in de weefsels duidt. 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 methylcathecholglucuronide. Deze metaboliet is ten minste 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 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen. Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de feces (circa 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (circa 36% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van tadalafil bij gezonde proefpersonen is lineair wat betreft tijd en dosis. In een dosisbereik van 2,5 tot 20 mg neemt de blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis. Steady-state- plasmaconcentraties worden binnen 5 dagen bij eenmaal daags gebruik bereikt.

De met een populatiebenadering vastgestelde farmacokinetiek bij patiënten met een erectiestoornis is vergelijkbaar met die van proefpersonen zonder erectiestoornis.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Gezonde oudere proefpersonen (65 jaar en ouder) hadden een verminderde orale klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) ten opzichte van gezonde proefpersonen van 19 tot 45 jaar oud. Dit leeftijdseffect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierinsufficiëntie

In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de C_{max} 41% hoger dan de C_{max} waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een milde 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). Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met diabetes

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij patiënten met diabetes was gemiddeld 19% lager dan de AUC-waarde bij gezonde proefpersonen. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen doseringsaanpassingen.

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, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij drachtige ratten was de AUC voor berekend vrij geneesmiddel bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen vermindering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil in doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een driemaal hogere blootstelling [bereik 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en hoger kregen, werd regressie van het tubulaire seminiferusepitheel geconstateerd, hetgeen bij enkele honden resulteerde in een afname van de spermatogenese. Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose

Natriumcroscarmellose

Natriumlaurylsulfaat

Hydroxypropylcellulose

Polysorbaat 80

Magnesiumstearaat

Omhulling

Hypromellose 2910 (E464)

Lactosemonohydraat

Titaandioxide (E171)

Triacetine

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 48, 56 of 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE502266

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 november 2016.
Datum van laatste verlenging: 31 maart 2021.

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024.
Datum van herziening van de tekst: 06/2024.