

|                                                                            |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information     |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                          | Rev.nr. 1711      Pag. 1 van 16                                                                         |

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect: Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 52,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie '5' aan één zijde en 'TL' aan de andere zijde. De afmeting is 8,1 mm x 4,6 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen is een seksuele prikkeling noodzakelijk.

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

Tadalafil Aurobindo is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### volwassen mannen

Over 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.

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

Bij patiënten die Tadalafil Aurobindo 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.

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 2 van 16                                                                         |

Bij deze patiënten is de aanbevolen dosis eenmaal daags 5 mg 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.

**Benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen**

De aanbevolen dosering is 5 mg, iedere dag op ongeveer dezelfde tijd met of zonder voedsel in te nemen. Voor volwassen mannen die behandeld worden voor zowel benigne prostaathyperplasie als voor erectiestoornissen is de aanbevolen dosering eveneens 5 mg per dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen. 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.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *Ouderen*

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

#### *Mannen met nierinsufficiëntie*

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis, indien nodig. Een eenmaal daagse dosering van 2,5 of 5 mg tadalafil voor zowel een erectiestoornis als een benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Mannen met leverinsufficiëntie*

Voor de behandeling van erectiestoornissen bij gebruik van tadalafil, indien nodig, is de aanbevolen dosis van tadalafil 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 leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Een eenmaal daagse dosering van tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als de behandeling van benigne prostaathyperplasie is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvend arts derhalve 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 aanpassing van de dosering niet vereist.

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Tadalafil Aurobindo is voor oraal gebruik.

## **4.3      Contra-indicaties**

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 3 van 16                                                                         |

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

In klinische studies 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 het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht in welke vorm. (zie rubriek 4.5).

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

Behandelend 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 aritmieën, hypotensie (< 90/50 mm Hg) of ongecontroleerde hypertensie,
- Patiënten die in de afgelopen 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

Tadalafil Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischaemic 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 guanylaatcyclase stimulators, 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 Aurobindo

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

Voorafgaande 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 versterkt als zodanig het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

Voorafgaand aan het instellen van de behandeling van benigne prostaathyperplasie met tadalafil dienen patiënten onderzocht te worden om de aanwezigheid van prostaatscarcinoom uit te sluiten; ook dienen ze onderzocht te worden op cardiovasculaire aandoeningen (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

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 4 van 16                                                                         |

Tadalafil Aurobindo werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

#### Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, 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 Aurobindo, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

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

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

#### Visus

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van Tadalafil Aurobindo en andere PDE5-remmers. Analyses van observationele gegevens doen een verhoogd risico vermoeden 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, de patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van tadalafil Aurobindo 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.

#### Nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie

Vanwege toenemende blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het onvermogen de klaring via dialyse te beïnvloeden wordt dosering eenmaal daags van Tadalafil Aurobindo niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van tadalafil aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Toediening eenmaal daags ofwel voor de behandeling van erectiestoornissen ofwel voor benigne prostaathyperplasie is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend 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 assistentie te vragen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 5 van 16                                                                         |

Tadalafil Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van Tadalafil Aurobindo in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. De patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij Tadalafil Aurobindo in dergelijke combinaties niet moeten gebruiken.

Tadalafil Aurobindo bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **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 10 mg tadalafil is 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 alleen tadalafil 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, twee maal daags) dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, 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 grapefruitsap, 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.

##### Transporterende stoffen

De rol van transporterende stoffen (bijv. p-glycoproteïne) bij de beschikbaarheid van tadalafil is onbekend. Er is daarom dus 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 alleen tadalafil toediening (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 6 van 16                                                                         |

CYP3A4-inductors, 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 Aurobindo gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht in welke vorm (zie rubriek 4.3). Gebaseerd op de resultaten van een klinische studie, waarbij 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 uren waren 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 derhalve tenminste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis tadalafil vóórdat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

#### Anti-hypertensiva (inclusief calciumantagonisten)

Het gelijktijdig toedienen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosering en 20 mg als een enkele dosis) verhoogt op significante wijze het bloeddrukverlagend effect van deze alfablokker. Dit effect duurt tenminste 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 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 de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine converterend enzym remmers (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-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk 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-

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 7 van 16                                                                         |

remmers te vergroten. 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-alfareductaseremmers

In een klinische studie waarin tadalafil 5 mg gelijktijdig toegediend met finasteride 5 mg werd vergeleken met placebo plus finasteride 5 mg qua verlichting van BPH-symptomen, 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 met 5-ARI's.

#### CYP1A2 substraten (bijv. theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) werd toegediend in een klinische farmacologiestudie. 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 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; 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 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 (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.

#### Aspirine

|                                                                 |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten                  | <br><b>AUROBINDO</b> |
| RVG 116968                                                      |                                                                                                         |
| Module 1 Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken                      | Rev.nr. 1711 Pag. 8 van 16                                                                              |

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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 rubriek 5.1 en 5.3).

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

Tadalafil Aurobindo heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-groep en in de tadalafil-groep in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich er van 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 Aurobindo gebruiken voor de behandeling van erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie, waren hoofdpijn, dyspepsie, rugpijn en spierpijn; waarbij de incidentie toeneemt met de hoogte van de dosering van Tadalafil Aurobindo. 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 Aurobindo zijn gemeld, kwamen voor 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 zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8022 patiënten die tadalafil ontvingen en 4422 patiënten die een placebo ontvingen, deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen, indien nodig, en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentie conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b>                  | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>RVG 116968</b>                                                      |                                                                                                         |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 1711 Pag. 9 van 16                                                                              |

| Zeer vaak                                                        | Vaak                                             | Soms                                                               | Zelden                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>                                 |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Overgevoelighedsreacties                                           | Angio-oedeem <sup>2</sup>                                                                                                                                                                   |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                                  |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | Hoofdpijn                                        | Duizeligheid                                                       | Beroerte <sup>1</sup> (waaronder bloedingen)<br>Syncope<br>TIA's (transient ischemic attacks) <sup>1</sup><br>Migraine <sup>2</sup><br>Toevallen <sup>2</sup><br>Voorbijgaande amnesie      |
| <i>Oogaandoeningen</i>                                           |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Wazig zien<br>Sensaties beschreven als oogpijn                     | Gezichtsvelddefect<br>Gezwollen oogleden<br>Conjunctivale hyperemie<br>Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) <sup>2</sup><br>Retinale bloedvatafsluiting <sup>2</sup> |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>                      |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Tinnitus                                                           | Plotselinge doofheid                                                                                                                                                                        |
| <i>Hartaandoeningen<sup>1</sup></i>                              |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Tachycardie<br>Palpitaties                                         | Myocardinfarct<br>Instabiele angina pectoris <sup>3</sup><br>Ventriculaire aritmie <sup>3</sup>                                                                                             |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                                      |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | Blozen                                           | Hypotensie <sup>3</sup><br>Hypertensie                             |                                                                                                                                                                                             |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | Neuscongestie                                    | Dyspnoe<br>Epistaxis                                               |                                                                                                                                                                                             |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>                               |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | Dyspepsie                                        | Buikpijn<br>Overgeven, misselijkheid,<br>Gastro-oesofageale reflux |                                                                                                                                                                                             |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                            |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Huiduitslag                                                        | Urticaria<br>Stevens-Johnson Syndroom <sup>2</sup><br>Exfoliatieve dermatitis <sup>2</sup><br>Hyperhydrose (transpireren)                                                                   |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>            |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  | Rugpijn<br>Spierpijn<br>Pijn in de extremiteiten |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>                             |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Hematurie                                                          |                                                                                                                                                                                             |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>               |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Langdurige erecties                                                | Priapisme, Bloeding van de penis,<br>Hemospermie                                                                                                                                            |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>     |                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|                                                                  |                                                  | Pijn op de borst <sup>1</sup><br>Perifeer oedeem<br>Vermoeidheid   | Gezichtsoedeem <sup>2</sup> ,<br>Plotse dood van cardiale oorsprong <sup>1,2</sup>                                                                                                          |

|                                                                            |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information     |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                          | Rev.nr. 1711    Pag. 10 van 16                                                                          |

- (1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- (2) Bijwerkingen die postmarketing gerapporteerd zijn maar niet zijn waargenomen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek.
- (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 bijzondere 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, door noodzaak ingenomen, voor de behandeling van erectiestoornissen, werd diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal per dag voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie, waren duizeligheid en diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **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 guanosine monofosfaat (cGMP) -specifieke fosfodiësterase type 5 (PDE5). Wanneer seksuele stimulatie zorgt voor de lokale afgifte van stikstofmonoxide, produceert de remming van PDE5 door tadalafil een verhoogde cGMP in het corpus cavernosum. Dit resulteert in relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de penis weefsels, waardoor een erectie wordt verkregen. Tadalafil heeft geen effect bij de behandeling van erectiele dysfunctie bij afwezigheid van seksuele stimulatie.

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 het bijbehorende vaatsysteem. De vaatrelaxatie die hiervan het resultaat is, verhoogt de doorbloeding, wat het mechanisme kan zijn waardoor symptomen van benigne

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b>                  | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>RVG 116968</b>                                                      |                                                                                                         |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 1711 Pag. 11 van 16                                                                             |

prostaathyperplasie worden verminderd. Deze effecten op de vaten worden wellicht gecompliceerd door remming van de activiteit van de aanvoerende zenuw van de blaas en relaxatie van de gladde spieren van de prostaat en de blaas.

#### Farmacodynamische effecten

Studies *in vitro* 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 visceraal 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 potenter 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 potenter 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 potenter 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 potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 werd 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 zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (<0,1%).

Er zijn drie studies bij mannen uitgevoerd om het mogelijk effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze studies zijn afnames 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.

#### Erectiestoornissen

Voor tadalafil, indien nodig, zijn er bij 1054 patiënten in hun thuissituatie drie klinische studies uitgevoerd om de responsperiode 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 van het vermogen van de patiënt om al vanaf 16 minuten na inname een erectie voor succesvolle gemeenschap te verkrijgen en te behouden.

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

Voor de evaluatie van tadalafil in doses van 2,5; 5 en 10 mg eenmaal daags werden aanvankelijk 3 klinische studies uitgevoerd met 853 patiënten van verschillende leeftijd (tussen de 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën.

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 12 van 16                                                                        |

In de twee primaire werkzaamheidstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% bij tadalafil 5 mg en 50% bij tadalafil 2,5 mg, vergeleken met 31 en 37% bij het ontvangen van een placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46% met respectievelijk tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren respondenten die eerder op 'zonodige' behandelingen met PDE5-remmers reageerden. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar tadalafil 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68% voor de tadalafil-patiënten vergeleken met 52% voor de placebopatiënten.

#### *Benigne prostaathyperplasie*

Tadalafil werd in 4 klinische studies van 12 weken onderzocht, waarbij 1500 patiënten met verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie waren betrokken. De verbeteringen in de totale *international prostate symptom score* waren in de 4 studies -4,8; -5,6; -6,1 en -6,3 met tadalafil 5 mg 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 studies, waarin ook tamsulosine 0,4 mg als een actieve comparator werd gebruikt, waren de verbeteringen in totale *international prostate symptom score* met tadalafil 5 mg, tamsulosine en placebo respectievelijk -6,3; -5,7 en -4,2.

Een van deze studies beoordeelde verbeteringen van erectiestoornissen en verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie bij patiënten met beide aandoeningen. De verbeteringen op het gebied van erectiestoornissen van de internationale index voor erectiele functie en de totale *international prostate symptom score* in deze studie waren respectievelijk 6,5 en -6,1 met tadalafil 5 mg ten opzichte van 1,8 en -3,8 met placebo. Het gemiddeld percentage per subject van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap in deze studie was 71,9% bij patiënten behandeld met tadalafil 5 mg vergeleken met 48,3% bij patiënten behandeld met placebo.

Het behoud van het effect werd geëvalueerd in een open label uitbreiding van een van de studies, die aantoonde dat de verbetering in totale *international prostate symptom score* die bij 12 weken te zien was, behouden bleef tot na 1 jaar additionele behandeling met tadalafil 5 mg.

#### 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 met Tadalafil Aurobindo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711    Pag. 13 van 16                                                                          |

### 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 liter, 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 verstoorde 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 tenminste 13.000 maal minder potent 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 patiëntencategorieën

#### 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 met een leeftijd van 19 tot 45 jaar. 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) nierinsufficiëntie en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de  $C_{\max}$  41% hoger dan de  $C_{\max}$  waargenomen bij gezonde proefpersonen.

|                                                                        |                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b>                  | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>RVG 116968</b>                                                      |                                                                                                         |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                      | Rev.nr. 1711 Pag. 14 van 16                                                                             |

Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

#### Leverinsufficiëntie

##### *Voor Tadalafil 10 mg en 20 mg:*

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een milde of matige leverinsufficiëntie (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). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverinsufficiëntie. Als tadalafil eenmaal daags wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

##### *Voor Tadalafil 5 mg*

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

#### 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, carcinogeen 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 de zwangere rat 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 verslechtering 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 drie maal 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:

Co-povidon

|                                                                                |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information         |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                              | Rev.nr. 1711      Pag. 15 van 16                                                                        |

Macrogol glycerol hydroxystearaat  
 Lactosemonohydraat  
 Siliciumdioxide  
 Cellulose, microkristallijn  
 Croscarmellose natrium  
 Magnesium stearaat

Filmomhulling:

Hypromellose  
 Titanium dioxide (E 171)  
 Talk (E553b)  
 Geel ijzer oxide (E172)  
 Glyceroltriacetaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

4 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tadalafil Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen en in HDPE флаcons.

Blisterverpakking - verpakkingsgroottes:

4, 8, 12, 14, 28, 30, 56, 84 en 90 filmomhulde tabletten

Fles - verpakkingsgroottes:

100 en 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
 Baarnsche Dijk 1  
 3741 LN Baarn

|                                                                            |                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tadalafil Aurobindo 5mg, filmomhulde tabletten</b><br><b>RVG 116968</b> | <br><b>AUROBINDO</b> |
| <b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information     |                                                                                                         |
| <b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>                          | Rev.nr. 1711    Pag. 16 van 16                                                                          |

#### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tadalafil Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 116968

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 september 2016

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 6.3 en 6.5: 30 oktober 2017