SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Accord 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:
Lactose (als monohydraat)
Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat 367,584 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tablet met schuin aflopende randen van ongeveer 14,3 mm lang en 7 mm breed, met de opdruk “T20” op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

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

Tadalafil Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1).
Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Erectiestoornissen bij volwassen mannen

In het algemeen is de aanbevolen dosis tadalafil 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 is bedoeld vóór de verwachte seksuele activiteit en het wordt niet aanbevolen voor voortdurend dagelijks gebruik.

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

Bij deze patiënten is de aanbevolen dosis 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.

Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassen mannen

De behandeling dient alleen gestart en gecontroleerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van PAH.

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

Mannen met nierinsufficiëntie Volwassen mannen met erectiestoornissen: Bij patiënten met een mild tot matig verstoorde nierfunctie zijn aanpassingen van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis.

Een eenmaal daagse dosering tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. (Zie rubriek 4.4 en 5.2.)

Pulmonale arteriële hypertensie: Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 20 mg aanbevolen. De dosis kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag, gebaseerd op de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen. (Zie rubriek 4.4 en 5.2).

Mannen met leverinsufficiëntie
Volwassen mannen met erectiestoornissen: Voor de indien nodige behandeling van erectiestoornissen is de aanbevolen dosis 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 leverfunctiestoornis (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 een leverfunctiestoornis.

Een eenmaal daagse dosering tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis; 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.)

Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassen mannen: Vanwege een beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) na een enkelvoudige dosis van 10 mg, kan een startdosis van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen. Als tadalafil wordt

voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico te worden gedaan. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen. (Zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met diabetes
Volwassen mannen met erectiestoornissen: Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Tadalafil Accord bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.
De veiligheid en werkzaamheid van Tadalafil Accord is bij pediatrische patiënten nog niet vastgesteld. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Tabletten voor oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

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 stikstofoxide/cGMP mechanisme. Daarom is het gebruik van Tadalafil Accord gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht in welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil 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 afgelopen 6 maanden is opgetreden.
- patiënten met ongecontroleerde aritmieën, hypotensie (< 90/50 mm Hg) of ongecontroleerde hypertensie.
- patiënten die in de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

Tadalafil Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel 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 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 Accord

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. Er is een zekere mate van cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen de cardiovasculaire conditie van patiënten in overweging te nemen vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Tadalafil heeft vasodilaterende 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).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald 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 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, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

De volgende groepen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen waren niet in de PAH klinische studies opgenomen:

- patiënten met klinisch significante aorta- en mitralisklepaandoening.
- patiënten met pericard constrictie.
- patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie.
- patiënten met significante linkerventrikel disfunctie.
- patiënten met levensbedreigende aritmieën.
- patiënten met symptomatische kransslagader aandoeningen.
- patiënten met ongecontroleerde hypertensie.

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

Pulmonale vaatverwijders kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoening (PVOD) significant verslechteren. Omdat er geen klinische gegevens zijn over de toediening van tadalafil aan patiënten met veno-occlusieve aandoening, wordt toediening van tadalafil aan zulke patiënten niet aanbevolen. Mochten er zich tekenen van pulmonaal oedeem voordoen als tadalafil is toegediend, dient de mogelijkheid van geassocieerde PVOD worden overwogen.

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

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.

Zicht

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5 remmers. Uit analyses van observationele gegevens blijken mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers een verhoogd risico op acute NAION te hebben. Omdat dit van toepassing kan zijn op alle patiënten die worden blootgesteld aan tadalafil, dient de patiënt te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Tadalafil Accord stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Verminderd gehoor of plotseling gehoorverlies
Er zijn gevallen gemeld van plotseling gehoorverlies na het gebruik van tadalafil. Hoewel er in sommige gevallen andere risicofactoren waren (zoals leeftijd, diabetes, hypertensie en een voorgeschiedenis van gehoorverlies), moeten patiënten geadviseerd worden om in geval van plotselinge vermindering of verlies van het gehoor het gebruik van tadalafil stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en gebrek aan mogelijkheden om de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt eenmaal daagse dosering van Tadalafil Accord niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie.

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

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.

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

Tadalafil Accord en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Prostacycline en zijn analogen
De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, toegediend samen met prostacycline of zijn analogen is niet bestudeerd in gecontroleerde klinische studies. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening.

Bosentan
De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds worden behandeld met bosentan is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Lactose

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

Natrium

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 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. Ketoconazol, een selectieve remmer van CYP3A4, (dagelijks 200 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15 % vergeleken met de AUC en C_{max} waarden voor alleen tadalafil. 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), dat 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}. Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%. Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erytromycine, 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 (zoals p-glycoproteïne) bij de beschikbaarheid van tadalafil is onbekend. Er is daarom dus de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties via remming van transporterende stoffen.

P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)
Tadalafil (40 mg eenmaal daags) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Cytochroom P450-inductoren

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

Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)
Bosentan (125 mg, tweemaal daags), een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 en een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19, verminderde de systemische blootstelling van tadalafil (40 mg, eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meervoudige doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds worden behandeld met bosentan is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Tadalafil beïnvloedde de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of zijn metabolieten niet.

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere endotheline-1-receptor-antagonisten zijn niet onderzocht.

<u>Effecten van tadalafil op andere geneesmiddelen</u>

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 Accord 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 Accord 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 Accord vóórdat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

Antihypertensiva (waaronder 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 zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope op kan treden. Deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten met alfuzosine of tamsulosine niet gerapporteerd. 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), angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendroflumethiazide) 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 de ambulante 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, 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 doxazosine 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. Klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-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 geen 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 (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 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.

Orale contraceptiva
Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de C_{max} met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Terbutaline
Een vergelijkbare toename in AUC en C_{max} als bij ethinylestradiol wordt gezien, kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk vanwege de remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

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 (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

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren geeft geen indicatie voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van Tadalafil Accord tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van tadalafil in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Tadalafil Accord dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op vruchtbaarheidsstoornis. Twee achtereenvolgende klinische studies suggereren dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, hoewel bij sommige mannen een afname van de spermaconcentratie werd gezien (zie rubrieken 5.1 en 5.3).

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

Tadalafil 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- in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich er van bewust te zijn hoe ze op Tadalafil Accord reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel van tadalafil bij erectiestoornissen

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; waarbij de incidentie toeneemt met de hoogte van de dosering van tadalafil. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij een eenmaal daagse dosering tadalafil zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8.022 patiënten op tadalafil en 4.422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentie conventie: Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak (≥1/10)	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1000)**
Immuunsysteemaandoeningen			
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem[2]
Zenuwstelselaandoeningen			
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte[1](waaronder bloedingen), Syncope, TIA's (transient ischemic attacks)[1], Migraine[2], Toevallen[2], Voorbijgaande amnesie
Oogaandoeningen			
		Wazig zien, Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, Gezwollen oogleden, Conjunctivale hyperemie, Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION)[2], Retinale bloedvatafsluiting[2]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
		Oorsuizen	Plotselinge doofheid
Hartaandoeningen[1]			
		Tachycardie, palpitaties	Myocardinfarct, Instabiele angina pectoris[2], Ventriculaire aritmie[2]
Bloedvataandoeningen			
	Blozen	Hypotensie[3], hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
	Verstopte neus	Dyspnoe, Epistaxis	
Maagdarmstelselaandoeningen			
	Dyspepsie	Buikpijn, Overgeven, Misselijkheid, Gastro-oesofageale reflux	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens-Johnson-syndroom[2], Exfoliatieve dermatitis[2], Hyperhidrose (overmatig transpireren)

Zeer vaak (≥1/10)	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1000)**
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen			
	Rugpijn, Spierpijn, Pijn in de extremiteiten		
Nier- en urinewegaandoeningen			
		Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
		Langdurige erecties	Priapisme, Bloeding van de penis, Hemospermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
		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 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 is beperkte data beschikbaar over 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 waarin tadalafil op verzoek werd gebruikt voor erectiestoornissen, is diarree frequenter gerapporteerd 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 frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 75 jaar.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel van tadalafil bij pulmonale arteriële hypertensie

De meest gerapporteerde bijwerkingen die voorkomen bij ≥ 10 % van de patiënten in de tadalafil 40 mg-behandelingsgroep, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, myalgie, nasofaringitis en pijn in de extremiteiten. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. Er zijn beperkte gegevens over bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

In de belangrijke placebogecontroleerde studie met tadalafil voor de behandeling van PAH, werden in totaal 323 patiënten behandeld met tadalafil in doseringen variërend van 2,5 mg tot 40 mg eenmaal daags en 82 patiënten werden behandeld met placebo. De duur van de behandeling was 16 weken. De totale frequentie van staking wegens bijwerkingen was laag (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Driehonderdzevenenvijftig (357) patiënten die deze cruciale studie hebben afgemaakt zijn begonnen met een langetermijn extensiestudie. Onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens de placebogecontroleerde klinische studie bij patiënten met PAH behandeld met tadalafil. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gerapporteerd in klinische studies en/of na het op de markt komen van tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen. Deze gebeurtenissen zijn ofwel ingedeeld met een frequentie "Niet bekend" omdat de frequentie bij PAH-patiënten niet geschat kan worden uit de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld met een frequentie gebaseerd op de klinische studiegegevens van de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.

Geschatte frequentie: Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak (≥1/10)	**Vaak** (≥1/100, <1/10)	**Soms** (≥1/1000, <1/100)	**Zelden** (≥1/10.000, <1/1000)	**Niet bekend**[1]
Immuunsysteemaandoeningen				
	Overgevoeligheids-reacties[5]			Angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn[6]	Syncope, Migraine[5]	Toevallen[5], Voorbijgaande amnesie[5]		Beroerte[2] (waaronder bloedingen)
Oogaandoeningen				
	Wazig zicht			Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
		Oorsuizen		Plotselinge doofheid
Hartaandoeningen				
	Palpitaties[2, 5]	Plotselinge hartdood[2,5], tachycardie[2,5]		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct[2]
Bloedvataandoeningen				
Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Nasofaryngitis (waaronder neuscongestie, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			
Maagdarmstelselaandoeningen				
Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/onaangenaam gevoel in de buik[3])	Braken, Gastro-oesofageale reflux			

Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Uitslag	Urticaria[5], Hyperhidrose (transpireren)[5]		Stevens-Johnson-syndroom, Exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Myalgie, Rugpijn, Pijn in de extremiteiten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Toegenomen uterusbloeding[4]	Priapisme[5], Bloeding van de penis, Hemospermie		Langdurige erecties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Gezichtsoedeem, Pijn op de borst[2]			

(1) Gebeurtenissen die niet gerapporteerd zijn in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. Deze gegevens komen voort uit postmarketing of klinische studies en de meldingen na het beschikbaar komen van tadalafil voor patiënten.
(2) De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren.
(3) Actuele MedDRA termen die zijn opgenomen zijn een onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en een onaangenaam gevoel in de maag.
(4) Klinische niet-MedDRA term om meldingen weer te geven van abnormale/excessieve menstruele bloedingen, zoals menorragie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.
(5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.
(6) Hoofdpijn was de meest gerapporteerde bijwerking. Hoofdpijn kan aan het begin van de behandeling voorkomen en neemt in de loop van de tijd af, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

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.

4.9. Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals meerdere dagelijkse doses tot 100 mg aan patiënten. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.
Bij overdosering moeten de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Hemodialyse levert 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 reversibele en selectieve remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP).

Erectiestoornissen

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.

Pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatstelstel. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

Farmacodynamische effecten

In vitro-studies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve remmer is van PDE5. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, skeletspieren, bloedplaatjes, nier, long en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, hersenen, bloedvaten, 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

Erectiestoornissen

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

Aan gezonde vrijwilligers toegediend tadalafil gaf geen significant verschil ten opzichte van placebo in systolische en diastolische bloeddruk in liggende houding (gemiddelde maximale daling van respectievelijk 1,6/0,8 mmHg), in systolische en diastolische bloeddruk in staande houding (gemiddelde maximale daling van respectievelijk 0,2/4,6 mmHg) en geen significante verandering in hartfrequentie.

In een onderzoek ter beoordeling van de effecten van tadalafil op het zicht werd geen vermindering van het kleurenonderscheidingsvermogen (blauw/groen) gedetecteerd met de Farnsworth-Munsell 100-hue test. Deze bevinding komt overeen met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 ten opzichte van PDE5. In alle klinische onderzoeken waren meldingen van veranderingen in kleurenzicht zeer zeldzaam (<0,1%).

Er werden drie onderzoeken bij mannen uitgevoerd om het potentiële effect op de spermatogenese te beoordelen van dagelijks toegediend tadalafil 10 mg (één onderzoek van 6 maanden) en 20 mg (één onderzoek van 6 maanden en één van 9 maanden). In twee van deze onderzoeken werden afnames in het aantal en de concentratie van spermacellen waargenomen die verband hielden met behandeling met tadalafil, waarschijnlijk zonder klinische relevantie. Deze effecten hielden geen verband met veranderingen in andere 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 (bereik21 – 86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden tenminste sinds een periode van 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 gemeenschappen succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

In een 12-weekse studie uitgevoerd bij 186 patiënten (142 tadalafil, 44 placebo) met erectiestoornissen 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, op verzoek) van 48% vergeleken met 17% bij placebo.

Werkzaamheid bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie(PAH)
Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 405 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Toegestane achtergrond therapie omvatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125 mg twee maal daags) en chronische anticoagulatie, digoxine, diuretica en zuurstof. Meer dan de helft (53,3%) van de patiënten in de studie ontvingen gelijktijdig bosentan therapie.

Patiënten werden gerandomiseerd in een van de vijf behandelingsgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). Patiënten waren minstens 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan gebruik van anorexigene middelen, gerelateerd aan humaan immunodeficiëntie virus (HIV)-infectie, geassocieerd met een boezem/septum defect of geassocieerd met chirurgisch herstel van een duur van ten minste 1 jaar van een congenitale systemisch-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventriculair septumdefect, niet gesloten ductus arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (variërend van 14 tot 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was van het Kaukasische ras (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren overheersend idiopathische PAH (61,0%) en gerelateerd aan collagene vaatziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een WHO functionele klasse III (65,2%) of II (32,1%). De gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

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

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

Pediatrische patiënten

Er is één enkele studie uitgevoerd onder pediatrische patiënten met spierdystrofie van Duchenne (DMD), waarbij geen werkzaamheid werd aangetoond. Tadalafil werd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle studie met drie armen onderzocht onder 331 jongens in de leeftijd van 7-14 jaar met DDM, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroïden. Het onderzoek omvatte een dubbelblinde periode van 48 weken waarin patiënten werden gerandomiseerd naar dagelijks 0,3 mg/kg tadalafil, 0,6 mg/kg tadalafil, of placebo. Tadalafil vertraagde de achteruitgang in het loopvermogen niet, dat werd gemeten door middel van het primaire eindpunt, de 6 minuten wandelafstand (6MWD): na 48 weken was de gemiddelde verandering in 6MWD, gemeten volgens de kleinste-kwadratenmethode, -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 werd de werkzaamheid bij de secundaire analyses van deze studie ook niet aangetoond. De algehele veiligheidsgegevens van deze studie kwamen over het algemeen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en de bijwerkingen die kunnen worden verwacht bij een pediatrische DMD-populatie die corticosteroïden krijgt.

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 en in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. (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 Accord 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 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

In een dosisbereik van 2,5 tot 20 mg neemt de blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 en 40 mg is een toename in blootstelling waargenomen die minder dan proportioneel is. Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg een maal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

Populatiefarmacokinetiek

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

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Gezonde oudere individuen (65 jaar en ouder) hadden een verminderde orale klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) ten opzichte van gezonde individuen 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) nierfunctiestoornis 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. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

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

Leverinsufficiëntie
De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, 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 beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil aan 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 na toediening van een dosis van 10 mg. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen doseringsaanpassingen.

Ras
Farmacokinetische studies hebben individuen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd. Een dosisaanpassing wordt niet gebillijkt.

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

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 berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.
Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen. Bij honden die dagelijks tadalafil kregen gedurende 6 tot 12 maanden met doses van 25 mg/kg/dag (resulterend 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 daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden. Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat
Croscarmellose natrium
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Sorbitanstearaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Glyceroltriacetaat
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVdC transparante aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 of 60 tabletten

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 117130

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 8 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4. 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 20 januari 2023