

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 41.9 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 83.8 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 167.7 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 335.4 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

2,5 mg, filmomhulde tabletten

Oker tot gele, ronde filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 5 mm. Aan één zijde de inscriptie "2,5" en glad aan de andere zijde.

5 mg, filmomhulde tabletten

Oker tot gele, ovale filmomhulde tablet van ongeveer 8x4 mm. Aan één zijde de inscriptie "5" en glad aan de andere zijde.

10 mg, filmomhulde tabletten

Oker tot gele, ovale filmomhulde tablet van ongeveer 11x6 mm. Aan één zijde de inscriptie "10". De andere zijde van de tablet is glad.

20 mg, filmomhulde tabletten

Oker tot gele, ovale filmomhulde tablet van ongeveer 15 x 9 mm. Aan één zijde de inscriptie "20". De andere zijde van de tablet heeft een dubbele breeklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses en/of vier delen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tadalafil Sandoz 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg, filmomhulde tabletten:
Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten:
Behandeling van tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen.

Tadalafil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten:
Behandeling bij volwassenen van 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

Over het algemeen is de aanbevolen dosis 10 mg, met of zonder voedsel in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit. 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 mg en 20 mg zijn bedoeld voor gebruik vóór de verwachte seksuele activiteit en worden niet aanbevolen voor voortdurend dagelijks gebruik.

Bij patiënten die verwachten tadalafil vaak 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, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen. 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 erectiestoornissen, is de aanbevolen dosering eveneens 5 mg, iedere 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 lagere doses tadalafil voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet is aangetoond.

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen geïnitieerd en gecontroleerd worden door een arts met ervaring met de behandeling van PAH. De aanbevolen dosis is 40 mg (2x20 mg) eenmaal daags, met of zonder voedsel in te nemen.

Bijzondere patiëntencategorieën

Ouderen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Nierinsufficiëntie

- Volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie: Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis voor behandeling 'indien nodig' ('on demand'). Eenmaal daagse toediening van 2,5 of 5 mg tadalafil voor een erectiestoornis of benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- Pulmonale arteriële hypertensie: Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van eenmaal per dag 20 mg aanbevolen. De dosis mag verhoogd worden tot 40 mg eenmaal per dag, afhankelijk van individuele werkzaamheid en tolerantie. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

- Volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie: Voor de behandeling van erectiestoornissen met tadalafil 'indien nodig' ('on demand') is de aanbevolen dosis van tadalafil 10 mg, met of zonder voedsel in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit. 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 de voordelen en de risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doses hoger dan 10 mg tadalafil aan patiënten met een leverinsufficiëntie. Eenmaal daagse toediening van tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als de behandeling van benigne prostaathyperplasie

is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie; indien deze dosering wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts daarom een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en de risico's uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

- Pulmonale arteriële hypertensie: Als gevolg van beperkte klinische gegevens bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) kan, na eenmalige doses van 10 mg, een aanvangsdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen. Indien tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en de risico's uit te voeren. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt het niet aanbevolen tadalafil voor te schrijven (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Diabetes

Volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie: Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Tadalafil Sandoz bij pediatrische patiënten voor de behandeling van erectiestoornissen.

De veiligheid en werkzaamheid van Tadalafil Sandoz bij personen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

In klinische studies is gebleken dat tadalafil de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP-mechanisme. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht de 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 de 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 aritmie die niet onder controle is, hypotensie (<90/50 mm Hg) of hypertensie die niet onder controle is;
- patiënten die in de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor aanvang van de behandeling van volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie met tadalafil

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

Voorafgaand aan het instellen van elke behandeling van erectiestoornissen dienen behandelend artsen de cardiovasculaire status van hun patiënten te bepalen, omdat er een bepaalde mate van cardiaal risico bestaat bij seksuele activiteit. Tadalafil heeft vasodilaterende eigenschappen, resulterend in een lichte en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 5.1), en als zodanig versterkt het het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

Bij de evaluatie van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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).

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, waaronder myocardinfarct, plotselinge hartdood, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, transient ischemic attack (TIA), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn in de postmarketingfase en/of klinische studies gemeld bij gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met

zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan tadalafil, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

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

- patiënten met klinisch significante aorta- en mitralisklepaandoeningen;
- patiënten met pericardiale constrictie;
- patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie;
- patiënten met significante linkerventrikeldisfunctie;
- patiënten met levensbedreigende aritmieën;
- patiënten met symptomatische kransslagaderaandoeningen;
- patiënten met hypertensie die niet onder controle is.

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

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen, die een voorbijgaande daling 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 rust, negatieve effecten zouden kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten.

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

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

Visus

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil 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, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van tadalafil te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3). Patiënten met bekende erfelijke degeneratieve aandoeningen aan de retina, waaronder retinitis pigmentosa, waren niet opgenomen in de klinische

onderzoeken naar pulmonale arteriële hypertensie en gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

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.

Nier- en leverinsufficiëntie

Vanwege verhoogde blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het onvermogen de klaring via dialyse te beïnvloeden, wordt eenmaal daagse toediening van tadalafil 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). Als tadalafil wordt voorgeschreven voor gebruik 'indien nodig' ('on demand'), dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's uit te voeren. Eenmaal daagse toediening bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) is niet onderzocht; daarom wordt dagelijkse toediening van tadalafil niet aanbevolen.

Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

Er is priapisme gemeld bij mannen behandeld met PDE5-remmers. Patiënten die een erectie hebben die 4 uur of langer duurt, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische assistentie te vragen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan het leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

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

Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

Voor patiënten die chronisch krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken, zoals rifampicine, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Behandelmethode voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. De patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij tadalafil niet met deze geneesmiddelen moeten gebruiken.

Prostacycline en zijn analogen

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

Bosentan

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

Tadalafil Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Azol-antimycotica (bijv. ketoconazol)

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

Proteaseremmers (bijv. ritonavir)

Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) aan tadalafil (20 mg, enkelvoudige dosis) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Ritonavir (500 mg of 600 mg tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) aan 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 verwacht wordt dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4). Als gevolg hiervan kan de incidentie van bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

Transporters

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

Cytochroom P450-inductoren

Antimicrobiële geneesmiddelen (bijv. rifampicine)

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

Endotheline-1-receptorantagonisten (bijv. 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 aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en de C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meervoudige doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds behandeld worden met bosentan, is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Tadalafil had geen effect op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of zijn metabolieten. De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere endotheline-1-receptorantagonisten zijn niet onderzocht.

Effecten van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische studies is gebleken dat tadalafil (5, 10 en 20 mg) de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht de 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, hield deze interactie meer dan 24 uur aan en was ze niet meer waarneembaar wanneer er 48 uur waren verstreken na de laatste dosis tadalafil. Daarom moet bij een patiënt die tadalafil in welke dosis dan ook (2,5 mg-20 mg) krijgt voorgeschreven en bij wie in een levensbedreigende situatie toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht, ten minste 48 uur zijn verstreken na de laatste dosis tadalafil vóórdat 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 significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfablokker. Dit effect duurt ten minste 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 (10 en 20 mg) het potentieel heeft de hypotensieve effecten van antihypertensiva te versterken. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht (ofwel als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie), waaronder calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers) (enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van maximaal 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in ambulante bloeddruk gerelateerd aan de mate van regulering 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 bij gezonde personen. Bij personen in de studie van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname bij de meesten niet gepaard ging met symptomen van hypotensie. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers (bijv. doxazosine) –zie hierboven–) in het algemeen klein is en waarschijnlijk niet klinisch relevant. 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 passend 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 bloeddrukverlagende 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 er echter geen formele geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie om het effect van tadalafil en 5-alfareductaseremmers (5-ARI's) te evalueren is uitgevoerd, dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van tadalafil en 5-ARI's.

CYP1A2-substraten (bijv. theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodiësteraseremmer) werd toegediend in een klinisch-farmacologische studie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in 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. Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) aan 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, wat suggereert dat het effect van ethinylestradiol veroorzaakt wordt door remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Een vergelijkbare toename van de AUC en C_{max} als bij ethinylestradiol kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk veroorzaakt door 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 ('s ochtends op de nuchtere maag en geen 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 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 bij alcohol alleen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450

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 geen remmend of inducerend effect heeft op CYP450-isovormen, waaronder CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 en CYP2C19.

CYP2C9-substraten (bijv. R-warfarine)

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

Acetylsalicylzuur (aspirine)

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

P-glycoproteïne-substraten (bijv. digoxine)

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

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.

Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van tadalafil tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Tadalafil dient niet gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Tadalafil heeft een 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 klinische studies gelijk waren, dienen patiënten zich ervan bewust te zijn hoe ze op tadalafil reageren voordat zij aan het verkeer gaan deelnemen of machines gaan gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Tadalafil voor erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die tadalafil gebruiken voor de behandeling van erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie, waren hoofdpijn,

dyspepsie, rugpijn en spierpijn; de incidentie neemt toe met de hoogte van de tadalafildosis. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij eenmaal daagse toediening van tadalafil zijn gemeld, 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 studies (waaraan in totaal 8022 patiënten op tadalafil en 4422 patiënten op placebo deelnamen) voor eenmaal daagse behandeling van erectiestoornissen zo nodig en, en voor eenmaal daagse behandeling van benigne prostaathyperplasie.

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
		Overgevoelighedsreacties	Angio-oedeem ²
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte ¹ (waaronder bloedingen), syncope, TIA's (transient ischemic attacks) ¹ , migraine ² , toevallen ² , voorbijgaande amnesie
<i>Oogaandoeningen</i>			
		Wazig zien, sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, gezwollen oogleden, conjunctivale hyperemie, niet-arterieel anterieur ischemische ooglijden (NAION) ² , retinale bloedvatafsluiting ²
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
		Tinnitus	Plotselinge doofheid

<i>Hartaandoeningen¹</i>			
		Tachycardie, palpataties	Myocardinfarct, instabiele angina pectoris ² , ventriculaire aritmie ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
	Blozen	Hypotensie ³ , hypertensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
	Neusverstopping	Dyspnoe, epistaxis	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
	Dyspepsie	Buikpijn, overgeven, misselijkheid, gastro- oesofageale reflux	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens- Johnson-syndroom ² , exfoliatieve dermatitis ² , hyperhidrose (transpireren)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>			
	Rugpijn, spierpijn, pijn in de extremiteten		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
		Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
		Langdurige erecties	Priapisme ² , bloeding van de penis, hematospermie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
		Pijn op de borst ¹ , perifeer oedeem, vermoeidheid	Gezichtsoedeem ² , plotselinge hartdood ^{1,2}

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

- (2) Bijwerkingen die gemeld zijn nadat het middel in de handel is gebracht maar die niet zijn waargenomen in placebogecontroleerd klinisch studie.
- (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 'indien nodig' ('on demand') gebruikt voor de behandeling van erectiestoornissen werd 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.

Tadalafil bij pulmonale arteriële hypertensie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen, voorkomend bij $\geq 10\%$ van de patiënten in de tadalafil 40 mg-behandelingsgroep, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, myalgie, nasofaryngitis en pijn in de extremiteiten. De gerapporteerde bijwerkingen waren voorbijgaand en in het algemeen licht tot 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 belangrijke studie hebben afgemaakt, zijn begonnen met een langetermijn-extensiestudie. De onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
	Overgevoeligheid sreacties ⁵			Angio-oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn ⁶	Syncope, migraine ⁵	Toevallen ⁵ , voorbijgaande amnesie ⁵		Beroerte ² (waaronder bloedingen)
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien			Niet-arterieel anterior ischemische ooglijden (NAION), retinale bloedvatafsluiting, gezichtsvelddefect
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties ^{2,5}	Plotselinge hartdood ^{2,5} , tachycardie ^{2,5}		Instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmie, myocardinfarct ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Nasofaryngitis (waaronder neusverstopping, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			

<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid, dyspepsie (waaronder buikpijn/onaangenaam gevoel in de buik) ³	Braken, gastro-oesofageale reflux			
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag	Urticaria ⁵ , hyperhidrose (transpireren) ⁵		Stevens-Johnson-syndroom, exfoliatieve dermatitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
Myalgie, rugpijn, pijn in de extremiteiten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Toegenomen uterusbloeding ⁴	Priapisme ⁵ , bloeding van de penis, hematospermie		Langdurige erecties
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Gezichtsoedeem, pijn op de borst ²			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

(1) Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden op basis van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen op basis van gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand.

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

(3) Actuele MedDRA termen die zijn opgenomen zijn onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en onaangenaam gevoel in de maag.

(4) Klinische niet-MedDRA term om meldingen weer te geven van abnormale/excessieve menstruele bloedingen zoals menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.

(5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen op basis van 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 zijn aan gezonde vrijwilligers gegeven en multipele dagelijkse doses tot 100 mg zijn gegeven aan patiënten met een erectiestoornis. De bijwerkingen waren gelijk aan die gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen naar behoefte de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen. 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 krachtige en selectieve, reversibele remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het specifieke enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP).

Erectiestoornissen en benigne prostaathyperplasie

Wanneer door seksuele prikkeling lokaal stikstofmonoxide wordt vrijgegeven, vanwege remming van PDE5 door tadalafil een verhoogde cGMP-spiegel in het corpus cavernosum. Dit resulteert in relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de weefsels van de penis waardoor een erectie wordt verkregen. Tadalafil heeft geen effect in de behandeling van erectiestoornissen bij afwezigheid van seksuele stimulatie.

Het effect van PDE5-remming op de cGMP-concentratie in het corpus cavernosum wordt ook waargenomen in het gladde spierweefsel van de prostaat, de blaas en het bijbehorende vaatsysteem. De vaatverslapping die hiervan het resultaat is, verhoogt de doorbloeding, wat het mechanisme kan zijn waardoor symptomen van benigne prostaathyperplasie worden verminderd. Deze effecten op de vaten worden wellicht gecompenseerd door remming van de activiteit van de aanvoerende zenuw van de blaas en verslapping van de gladde spieren van de prostaat en de blaas.

Pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie gaat gepaard met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spieren. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in het pulmonale vaatstelsel. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercellen en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

Farmacodynamische effecten

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

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

In 16 klinische studies met 3250 patiënten is tadalafil 'indien nodig' ('on demand') onderzocht in doses van 2 tot 100 mg. Deze patiënten verschilden in mate van erectiestoornis (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (range 21-86 jaar) en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden al ten minste 1 jaar een erectiestoornis. In de primaire werkzaamheidsstudies van algemene populaties meldde 81% van de patiënten dat tadalafil een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35% voor

placebo. Ook meldden patiënten met iedere mate van 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 werkzaamheidsstudies waren 75% van de pogingen tot geslachtsgemeenschap succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

Tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags werd aanvankelijk geëvalueerd in 3 klinische studies met 853 patiënten van verschillende leeftijd (range: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidsstudies van algemene populaties was het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% met tadalafil 5 mg en 50% met tadalafil 2,5 mg, vergeleken met 31 en 37% bij placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46% met resp. tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% bij placebo. De meeste patiënten in deze drie studies hadden gereageerd op eerdere 'indien nodig' behandeling met PDE5-remmers. 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 tadalafilpatiënten vergeleken met 52% voor de placebopatiënten.

Benigne prostaathyperplasie

Tadalafil is in 4 klinische studies van 12 weken onderzocht, waarbij 1500 patiënten met verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie waren betrokken. De verbetering in de totale internationale prostaat symptoom score was in de 4 studies -4,8; -5,6; -6,1 en -6,3 met tadalafil 5 mg, vergeleken met -2,2; -3,6; -3,8 en -4,2 met placebo. De verbeteringen in de totale internationale prostaat symptoom score traden al in de eerste week op. In een van de studies, waarin ook tamsulosine 0,4 mg als een actieve comparator werd gebruikt, waren de verbeteringen in totale internationale prostaat symptoom score met tadalafil 5 mg, tamsulosine en placebo respectievelijk -6,3; -5,7 en -4,2.

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

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

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 immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie, geassocieerd met een boezem/septumdefect of geassocieerd met chirurgisch herstel met 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%). De etiologie van de pulmonale arteriële hypertensie (PAH) was voornamelijk 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 uitgangswaarde voor 6-minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand (6MWD) in week 16 vergeleken met de uitgangswaarde. Alleen tadalafil 40 mg bereikte het in het protocol gedefinieerde niveau van significantie met een voor placebo gecorrigeerde mediane toename van 6MWD van 26 meter ($p=0,0004$; 95% BI: 9,5; 44,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95% BI: 15,2; 50,3). De verbetering in 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 om de dalconcentratie werkzame stof te reflecteren. In het algemeen waren de resultaten in de subgroepen consistent naar leeftijd, geslacht, PAH-etiologie en uitgangswaarde voor WHO functionele klasse en 6MWD. De voor placebo gecorrigeerde mediane toename in 6MWD was 17 meter ($p=0,09$; 95% BI: -7,1; 43,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95% BI: -2,4; 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen naast de hun tegelijkertijd toegediende bosentan ($n=39$) en was 39 meter ($p<0,01$, 95% BI: 13,0, 66,0; van te voren 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 vergelijkbaar 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.

Daarnaast werden, vergeleken met placebo, verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): fysiek functioneren, rolbeperking door fysiek probleem, lichamelijke pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit en sociaal functioneren. Geen verbeteringen werden waargenomen in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): emotionele en geestelijke gezondheid. In vergelijking met placebo werden verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de VS en VK scores van EuroQol (EQ-5D), omvattende mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie componenten en in de visuele analoge schaal (VAS).

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

Langetermijnbehandeling

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

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 tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat tadalafil bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van erectiestoornissen en 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 worden niet door voedsel beïnvloed, dus kan tadalafil met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na eenmalige toediening van 10 mg) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 l bij steady state, 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 nierinsufficiëntie.

Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis is aangetroffen in het zaad van gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Tadalafil wordt voornamelijk door de cytochroom P450 (CYP) 3A4-isovorm gemetaboliseerd. De belangrijkste circulerende metaboliet is de methylcathecholglucuronide. Deze metaboliet is ten minste 13.000 maal minder potent voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat de metaboliet klinisch actief is bij de waargenomen concentraties ervan.

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde terminale halfwaardetijd is 16 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 bij gezonde proefpersonen de blootstelling (AUC) aan tadalafil proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 mg en 40 mg wordt een minder dan proportionele toename van de blootstelling gezien. Bij toediening van 20 mg en 40 mg tadalafil eenmaal daags worden steady-state plasmaconcentraties binnen 5 dagen bereikt 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 tadalafil-blootstelling bij steady state na 40 mg 26% hoger vergeleken met die bij 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.

Bijzondere patiëntencategorieën

Ouderen

Gezonde oudere proefpersonen (65 jaar en ouder) hadden een verminderde orale klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) na een dosis van 10 mg 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 klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een lichte (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. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

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

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een lichte 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, moet een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en de risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil in doses hoger dan 10 mg 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 de voordelen en de risico's uit te voeren.

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

Patiënten met diabetes

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

Ras

Farmacokinetische studies hebben proefpersonen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat en er zijn geen verschillen in typerende blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd.

Geslacht

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of fetotoxiciteit 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 vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Povidon K-12
Crospovidon (Type B)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/OPA/aluminium/PVC blisterverpakkingen of PVC/ACLAR/PVC-aluminium blisterverpakkingen of PVC/ACLAR/PVdC/PVC/aluminium blisterverpakkingen en verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Tadalafil Sandoz 2,5 mg

28x1 filmomhulde tabletten.

Tadalafil Sandoz 5 mg

14x1, 24x1, 28x1, 84x1 filmomhulde tabletten.

Tadalafil Sandoz 10 mg

4x1, 12x1, 24x1 filmomhulde tabletten.

Tadalafil Sandoz 20 mg

4x1, 8x1, 12x1, 24x1, 56x1 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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 118129
RVG 118131
RVG 118132
RVG 118133

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2017.

Datum van laatste verlenging: 10 november 2021.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 21 april 2021.