

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil AOP 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet van 20 mg bevat 313 mg lactose en 3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Geelgekleurd, capletvormig, biconvex, filmomhulde tablet, met de inscriptie "T 20" aan de ene kant en glad aan de andere met nominale afmetingen 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tadalafil AOP is geïndiceerd voor de 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 collageen vaatziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

De aanbevolen dosis is 40 mg (2 x 20 mg) eens per dag in te nemen met of zonder voedsel.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

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).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tadalafil AOP is bij pediatrische patiënten nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Tadalafil AOP is voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

Acuut myocardinfarct gedurende de afgelopen 90 dagen.

Ernstige hypotensie (<90/50 mm Hg).

- 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 gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

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).

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterior ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair

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.

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5 remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van Tadalafil AOP 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 studies 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 leverfunctiestoornis

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

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

Priapisme en anatomische deformatie van de penis

Priapisme is gerapporteerd bij met PDE5-remmers behandelde mannen. 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 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 gebruiken, zoals ketoconazol of ritonavir, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Behandeling van erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij TADALAFIL AOP niet samen met deze geneesmiddelen 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 bosentan therapie hebben is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Azol-antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol)

Ketoconazol (dagelijks 200 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 en de C_{max} met 15 % vergeleken met de AUC en C_{max} waarden voor tadalafil alleen. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 4 en de C_{max} met 22%.

Protease-remmers (bijvoorbeeld ritonavir)

Ritonavir (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van 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) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%.

Cytochroom P450-inductoren

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 bosentan therapie hebben 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.

Antimicrobiële geneesmiddelen (bijvoorbeeld rifampicine)

Een CYP3A4 inductor, rifampicine (600 mg dagelijks), verlaagde de AUC van tadalafil met 88 % en de C_{max} met 46 %, ten opzichte van de AUC- en C_{max} -waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg).

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische studies heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Deze interactie duurde meer dan 24 uur en was niet langer waarneembaar wanneer er 48 uur was verlopen na de laatste dosis tadalafil. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3).

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) verhoogde op significante wijze het bloeddrukverlagend effect van deze alfablokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope op kan treden. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten met alfuzosine of tamsulosine niet gerapporteerd.

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil (10 en 20 mg) de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste groepen van antihypertensiva zijn onderzocht ofwel als monotherapie ofwel als onderdeel van combinatietherapie. Bij patiënten die meerdere antihypertensieve middelen namen en bij wie de hypertensie niet goed onder controle was, werden grotere verlagingen in de bloeddruk waargenomen vergeleken bij patiënten, bij wie de bloeddruk goed onder controle was. Bij hen was de verlaging minimaal en vergelijkbaar aan die bij gezonde individuen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, welke (met uitzondering van doxazosine – zie hierboven), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is.

Riociguat

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

Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Tadalafil (20 mg) versterkte 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. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theophylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theophylline (een niet-selectieve fosfodiësterase remmer) werd toegediend. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 slagen per minuut) verhoging van de hartslag.

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.

Acetylsalicylzuur

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

P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)

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

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel geniet het de voorkeur het gebruik van tadalafil te vermijden gedurende de zwangerschap.

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 AOP dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op stoornis van de vruchtbaarheid. 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 van het vermogen om machines te bedienen

Tadalafil AOP heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich er van bewust te zijn hoe ze op Tadalafil AOP reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 10\%$ van de patiënten in de tadalafil 40 mg-

behandelingsarm, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, myalgie, nasofaringitis 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.

Onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Overzicht 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.

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

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend¹ |
|---|--|--|---------------|---|
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | | | | |
| | Overgevoeligheidsreacties ⁵ | | | Angio-oedeem |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | | | | |
| Hoofdpijn ⁶ | Syncope, Migraine ⁵ | Toevallen ⁵ , Voorbijgaande amnesie ⁵ | | Beroerte ² (waaronder bloedingen) |
| <i>Oogaandoeningen</i> | | | | |
| | Wazig zien | | | Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect, Centrale sereuze chorioretinopathie |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | | Tinnitus | | Plotseling gehoorverlies |
| <i>Hartaandoeningen</i> | | | | |
| | Palpataties ^{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 neuscongestie, 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 bindweefselaandoeningen</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, hemospermie | | Langdurige erecties |

| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | Gezichtsoedeem, Pijn op de borst ² | | | |

- (1) Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen. Deze gegevens komen voort uit klinische studies en de meldingen na het beschikbaar komen van tadalafil voor patiënten.
- (2) De meeste patiënten bij wie deze gebeurtenissen zijn gerapporteerd hadden van te voren 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 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 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 met erectiestoornissen. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse 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 remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). 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 vaatvoorziening. 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

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 collageene 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 te voren gespecificeerde Hodges- Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95% BI: 15,2, 50,3). De verbetering in 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 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 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.

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 (-209 dyn.s/cm^5) 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.

Tadalafil 20 mg gaf na toediening bij gezonde individuen ten opzichte van placebo geen significant verschil in systolische en diastolische bloeddruk bij achteroverliggende houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 1,6/ 0,8 mm Hg), systolische en diastolische bloeddruk bij staande houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 0,2/ 4,6 mm Hg) en geen significante verandering in de

hartslag.

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

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

Pediatrische patiënten

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 pediatriese 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 tadalafil in een of meerdere subgroepen van pediatriese 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 4 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 AOP met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 l bij steady state, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Minder dan 0,0005 % van de toegediende dosis wordt aangetroffen in het ejaculaat van gezonde individuen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16 uur bij gezonde vrijwilligers.

Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de faeces (gemiddeld 61 % van de dosis) en in mindere mate via de urine (gemiddeld 36 % van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tadalafil (AUC) nam bij gezonde individuen over een doseringsbereik van 2,5 tot 20 mg 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

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 patiëntencategorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatine klaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij

personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de C_{max} 41% hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen. Hemodialyse leverde 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 Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Indien tadalafil 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.

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 individuen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat en er zijn geen kenmerkende verschillen in 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 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 (en 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

Filmomhulde tabletkern:

lactose
croscarmelosenatrium
natriumlaurylsulfaat
hydroxypropylcellulose
polysorbaat
magnesiumstearaat

Omhulling

hypromellose (E464)
lactosemonohydraat
titaniumdioxide (E171)
triacetine
talk (E553b)
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

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 28 en 56 filmomhulde tabletten.
Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

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

RVG 122680

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2019.

Datum van laatste verlenging: 25 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 november 2023