

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Umedica 10 mg filmomhulde tabletten
Tadalafil Umedica 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tadalafil Umedica 10 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:
Elke omhulde tablet bevat 121,32 mg lactose (als monohydraat).

Tadalafil Umedica 20 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect:
Elke omhulde tablet bevat 242,64 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Tadalafil Umedica 10 mg filmomhulde tabletten
Gele, ovale, filmomhulde tablet van 9,60 mm x 5,20 mm, met aan één zijde de opdruk 'T10' en aan de ander zijde geen opdruk.

Tadalafil Umedica 20 mg filmomhulde tabletten
Gele, ovale filmomhulde tablet van 12,25 mm x 6,50 mm, met aan één zijde de opdruk 'T20' en aan de ander zijde geen opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Umedica is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen

In het algemeen is de aanbevolen dosis 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit, met of zonder voedsel.

Bij patiënten bij wie tadalafil 10 mg onvoldoende effect bewerkstelligt, kan 20 mg worden geprobeerd. Het kan minimaal 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

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

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

Bij deze patiënten is de aanbevolen dosis eenmaal daags 5 mg, dagelijks in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. De dosis kan worden verlaagd tot eenmaal daags 2,5 mg, afhankelijk van individuele verdraagbaarheid.

De geschiktheid van voortgezet gebruik van het dagelijkse regime dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.

Speciale patiëntencategorieën

Oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Mannen met nierinsufficiëntie

Aanpassingen van de dosering zijn niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis.

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

Mannen met leverinsufficiëntie

De aanbevolen dosis van tadalafil 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit en met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met leverinsufficiëntie. Een eenmaal daagse dosering tadalafil is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvend arts derhalve een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2.).

Mannen met diabetes

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Tadalafil Umedica is beschikbaar als 5,10, en 20 mg film omhulde tabletten Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

In klinische studies heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP-mechanisme. Daarom is het gebruik van Tadalafil Umedica gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Umedica mag niet worden gebruikt bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit is af te raden. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies en daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd:

- patiënten die in de voorafgaande 90 dagen een myocardinfarct hebben doorgemaakt
- patiënten met instabiele angina of angina die optreedt tijdens de geslachtsgemeenschap
- patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association, die in de afgelopen 6 maanden is opgetreden
- patiënten met ongecontroleerde aritmieën, hypotensie (< 90/50 mm Hg) of ongecontroleerde hypertensie
- patiënten die in de afgelopen 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

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

Gelijktijdige toediening van PDE5-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclase-stimulatoren, 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

Vóór behandeling 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.

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

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet

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

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief myocardinfarct, plotse dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmie, beroerte, transiënte ischemische aanvallen (tia), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn tijdens de postmarketingfase en/of in klinische studies gemeld. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan tadalafil, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

Bij patiënten die alfa 1-blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil met 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 suggereren een verhoogd risico 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, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van Tadalafil Umedica stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen. (zie rubriek 4.3).

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

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

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van tadalafil aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien het wordt voorgeschreven, moet een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts.

Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

Patiënten die een erectie hebben die langer dan 4 uur of meer duurt, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp 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 Umedica dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer Tadalafil Umedica wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol en erytromycine) gebruiken, aangezien een toegenomen blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien de geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Umedica en andere behandelingen voor erectiestoornissen

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

Lactose

Tadalafil Umedica bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de lappactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- en de C_{max} -waarde van tadalafil alleen, verhoogt een selectieve remmer van CYP3A4, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15 %. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22 %. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erytromycine, claritromycine, itraconazol en grapefruitsap met voorzichtigheid tegelijkertijd worden toegediend, aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4). Als gevolg hiervan kan de incidentie van bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

Transporterende stoffen

De rol van transporterende stoffen (zoals p-glycoproteïne) bij de beschikbaarheid van tadalafil is onbekend. Daarom bestaat er de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties via remming van transporterende stoffen.

Cytochroom P450-inductoren

Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88 %, ten opzichte van de AUC-waarden van 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 ook verlagen.

Effecten van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

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

Antihypertensiva (inclusief calciumantagonisten)

Het gelijktijdig toedienen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosering en 20 mg als een enkele dosis) verhoogt op significante wijze het bloeddrukverlagend effect van deze alfablokker. Dit effect duurt tenminste 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope op kan treden. Deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil mogelijk de hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumkanaalblokkers (amlodipine), angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers (enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumkanaalblokkers, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg behalve bij studies met angiotensine II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in ambulante bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij proefpersonen in de studie van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, hoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het merendeel van de proefpersonen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, die (met uitzondering van alfablokkers – zie hierboven) over het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-III-onderzoeken liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Riociguat

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies heeft riociguat laten zien dat het de hypotensieve effecten van PDE5-remmers versterkt. 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-alfa-reductaseremmers

In een klinische studie waarin tadalafil 5 mg, gelijktijdig toegediend met finasteride 5 mg, werd vergeleken met placebo plus finasteride 5 mg met betrekking tot verlichting van BPH-symptomen, werden geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd. Omdat er echter geen formele geneesmiddeleninteractiestudie om het effect van tadalafil en 5-alfareductaseremmers (5-ARI's) te evalueren is uitgevoerd, is voorzichtigheid geboden gelijktijdige toediening van tadalafil met 5-ARI's.

CYP1A2-substraten (bijv. theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) werd toegediend in een klinische farmacologiestudie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen.

Ethinylestradiol en terbutraline

Het is aangetoond dat tadalafil een verhoging van de orale biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol veroorzaakt; een vergelijkbare toename kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, hoewel de klinische gevolgen hiervan niet zeker zijn.

Alcohol

Alcoholconcentraties (gemiddelde maximale bloedconcentratie 0,08 %) werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden 3 uur na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Alcohol werd op een zodanige wijze toegediend dat de mate van alcoholabsorptie gemaximaliseerd werd (op nuchtere maag en geen toediening van voedsel tot 2 uur na inname van alcohol). Tadalafil (20 mg) verhoogde de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40 % alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Wanneer tadalafil werd toegediend samen met lagere doses alcohol (0,6 g/kg), werd hypotensie niet waargenomen en kwam duizeligheid voor met een frequentie die overeenkwam met die van alcohol alleen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

Door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen

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

CYP2C9-substraten (bijv. R-warfarine)

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

Aspirine

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

Antidiabetica

Specifieke interactie-onderzoeken met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tadalafil Umedica is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van Tadalafil Umedica tijdens de zwangerschap beter vermeden worden.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tadalafil Umedica dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die tadalafil gebruiken voor de behandeling van erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie, waren hoofdpijn, dyspepsie, rugpijn en myalgie, waarbij de incidentie toeneemt met de hoogte van de dosering van tadalafil. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig-ernstig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij een eenmaal daagse dosering tadalafil zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8022 patiënten die tadalafil ontvingen en 4422 patiënten die een placebo ontvingen, deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissenbehandeling op afroep, en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
------------------	-------------	-------------	---------------	--------------------

Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem ²	
Zenuwstelselaandoeningen				
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte ¹ (waaronder bloedingen), Syncope, TIA's (transient ischemic attacks) ¹ , Migraine ² , Insulten ² , Voorbijgaande amnesie	
Oogaandoeningen				
		Wazig zien, Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, Gezwollen oogleden, Conjunctivale hyperemie, Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) ² , Retinale bloedvatafsluiting ²	Centrale sereuze chorioretinopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
		Tinnitus	Plotseling gehoorverlies	
Hartaandoeningen ¹				
		Tachycardie, Palpitaties	Myocardinfarct, Instabiele angina pectoris ² , Ventriculaire aritmie ²	
Bloedvataandoeningen				
	Plotselinge roodheid van het gezicht	Hypotensie ³ , Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Neusverstopping	Dyspneu, Epistaxis		
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Dyspepsie	Abdominale pijn, Braken, Misselijkheid, Gastro-oesofageale reflux		
Huid- en onderhuidaandoeningen				
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens-Johnson-syndroom ² Exfoliatieve dermatitis ² , Hyperhidrose (zweten)	

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen				
	Rugpijn, Myalgie, Pijn in de ledematen			
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
		Langdurige erecties	Priapisme, Bloeding van de penis, Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
		Pijn op de borst ¹ , Perifeer oedeem, Vermoeidheid	Gezichtsoedeem ² , Plotse hartdood ^{1,2}	

(1) De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).

(2) Bijwerkingen die postmarketing gerapporteerd zijn maar niet zijn waargenomen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek.

(3) vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij patiënten die eenmaal daags met tadalafil werden behandeld is een iets hogere incidentie van ECG-afwijkingen, hoofdzakelijk sinusbradycardie, gemeld dan bij patiënten die placebo kregen. De meeste van deze ECG-afwijkingen gingen niet gepaard met bijwerkingen.

Andere speciale patiëntencategorieën

Er zijn beperkte gegevens over patiënten boven de 65 jaar die in klinische studies tadalafil kregen, hetzij voor de behandeling van erectiestoornissen, hetzij voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In klinische studies met tadalafil, op verzoek ingenomen voor de behandeling van erectiestoornissen, werd diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie, werden duizeligheid en diarree vaker gemeld bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde proefpersonen gegeven, evenals meerdere dagelijkse doses tot 100 mg aan patiënten. 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 noodzakelijk zijn. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-specifieke fosfodi-esterase type 5 (PDE5). Wanneer door seksuele stimulatie lokaal stikstofmonoxide wordt vrijgegeven, veroorzaakt inhibitie van PDE5 door tadalafil een verhoogde cGMP-spiegel in het corpus cavernosum. Dit resulteert in relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de weefsels van de penis waardoor een erectie wordt verkregen. Bij afwezigheid van een seksuele stimulus heeft tadalafil geen effect in de behandeling van erectiestoornissen.

Farmacodynamische effecten

In-vitrostudies 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, nieren, longen en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodi-esterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, de hersenen, de bloedvaten, de lever en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

Er zijn drie studies uitgevoerd bij mannen om het mogelijke effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg tadalafil (een 6- en een 9 maanden durende studie), dagelijks toegediend. In twee van deze studies zijn afnames waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze

effecten werden niet geassocieerd met veranderingen in andere parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Tadalafil in doses van 2 tot 100 mg is onderzocht in 16 klinische studies met 3250 patiënten, onder wie patiënten met een erectiestoornis van verschillende ernst (mild, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (bereik 21-86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden een erectiestoornis die al minimaal 1 jaar duurde. In de primaire effectiviteitsstudies van de algemene populaties, meldde 81 % van de patiënten dat tadalafil een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35 % voor placebo. Ook meldden patiënten met een erectiestoornis onafhankelijk van de ernst van de erectiestoornis een verbetering van hun erectie bij gebruik van tadalafil (respectievelijk 86 %, 83 % en 72 % voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45 %, 42 % en 19 % bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitsstudies was 75 % van de geslachtsgemeenschappen succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32 % bij placebo.

In een 12 weekse studie uitgevoerd bij 186 patiënten (142 tadalafil, 44 placebo) met erectiel disfunctioneren secundair aan ruggenmergletsel, verbeterde tadalafil significant het erectiel functioneren. Dit leidde tot een gemiddeld percentage van succesvolle pogingen van 48% per patiënt die behandeld werd met tadalafil 10 of 20 mg (flexibele dosering, naar behoefte), vergeleken met 17 % bij placebo.

Pediatrische patiënten

Er is één onderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armige 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 meter (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 algehele veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD-patiënten die corticosteroïden krijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tadalafil Umedica in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van erectiestoornissen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan tadalafil met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, wat aangeeft dat tadalafil over de weefsels wordt verdeeld. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

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 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen.

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

De farmacokinetiek bepaald door een populatiebenadering is bij patiënten met een erectiestoornis gelijk aan die bij personen zonder erectiestoornis.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Als tadalafil wordt voorgeschreven, moet een zorgvuldige individuele evaluatie van de voordelen en risico's worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Patienten met diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekend vrij geneesmiddel bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg. Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil kregen in doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een drie maal hogere blootstelling [bereik 3,7-18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en hoger, werd regressie van het tubulaire seminiferusepitheel 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
laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose (E463)
microkristallijne cellulose (E460)
natriumlaurylsulfaat (E487)
magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling:

hypromellose (E464)
lactosemonohydraat
triacetine (E1518)
talk (E553b)
titaniumdioxide (E171)
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

Tadalafil Umedica 10 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVDC-gecoate, met hard PVC/PE-gelamineerde blisterverpakkingen in doosjes van 2, 4, 8 en 28 filmomhulde tabletten.

Tadalafil Umedica 20 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVDC-gecoate, met hard PVC/PE-gelamineerde blisterverpakkingen in doosjes van 2, 4, 8, 10, 12, 28, 45 and 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde 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

Umedica Netherlands B.V.
Korte Lijnbaanssteeg 1 CB-4181
1012SL Amsterdam
Nederland

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

10 mg: RVG 122979

20 mg: RVG 122980

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2019

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 07 may 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 maart 2024
