

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teldana 5 mg, zachte capsules
Teldana 10 mg, zachte capsules
Teldana 20 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg zachte capsule bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstoffen met bekend effect: elke zachte capsule bevat 24,20 mg geraffineerde soja olie en 48,38 mg macrogolglycerolricinoleaat.

Elke 10 mg zachte capsule bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstoffen met bekend effect: elke zachte capsule bevat 48,39 mg geraffineerde soja olie en 96,77 mg macrogolglycerolricinoleaat.

Elke 20 mg zachte capsule bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstoffen met bekend effect: elke zachte capsule bevat 96,78 mg geraffineerde soja olie en 193,53 mg macrogolglycerolricinoleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht.

De 5 mg zachte capsules: wit/gele, maat 2, ovale zachte capsules. De capsule lengte is ongeveer 9,6 mm en de breedte is ongeveer 6,4 mm.

De 10 mg zachte capsules: wit/gele, maat 5, ovale zachte capsules. De capsule lengte is ongeveer 12,7 mm en de breedte is ongeveer 7,5 mm.

De 20 mg zachte capsules: wit/gele, maat 10, ovale zachte capsules. De capsule lengte is ongeveer 14,7 mm en de breedte is ongeveer 9,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teldana 5 mg, 10 mg en 20 mg is geïndiceerd bij:

- Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Voor de werkzaamheid van tadalafil om erectiestoornissen te behandelen, is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Teldana 5 mg is geïndiceerd bij:

- Behandeling van de tekenen en symptomen van goedaardige prostaathyperplasie bij volwassen mannen.

Teldana 20 mg is geïndiceerd bij:

- Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd door de WHO als functionele klasse II en III, om de uithoudingscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1). Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collageen vasculaire ziekte.

Teldana is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Erectiestoornissen bij volwassen mannen

In het algemeen is de aanbevolen dosis 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Bij die patiënten bij wie tadalafil 10 mg onvoldoende effect heeft, kan 20 mg worden geprobeerd. Het kan ten minste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

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

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

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

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

Goedaardige prostaathyperplasie bij volwassen mannen

De aanbevolen dosis is 5 mg, dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen met of zonder voedsel. Patiënten die tadalafil 5 mg niet kunnen verdragen voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie, dienen een alternatieve behandeling te overwegen aangezien de werkzaamheid van lagere doses tadalafil voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie niet is aangetoond.

Voor volwassen mannen die voor zowel erectiestoornissen als goedaardige prostaathyperplasie worden behandeld, is de aanbevolen dosis ook 5 mg dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH. De aanbevolen dosis is 40 mg (2 x 20 mg) eenmaal daags met of zonder voedsel ingenomen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

- *Volwassen mannen met erectiestoornissen of goedaardige prostaathyperplasie:* Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis voor dosering op verzoek. Een eenmaal daagse dosering van 5 mg tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- *Pulmonale arteriële hypertensie:* Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosis van 20 mg per dag, eenmaal per dag aanbevolen. De dosis kan tot 40 mg

per dag verhoogd worden afhankelijk van de individuele werkzaamheid en verdraagzaamheid. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt het gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

- *Volwassen mannen met erectiestoornissen of goedaardige prostaathyperplasie:* Voor de behandeling van erectiestoornissen bij gebruik van Teldana op verzoek is de aanbevolen dosis 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvende arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als goedaardige prostaathyperplasie is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvend arts derhalve een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- *Pulmonale arteriële hypertensie:* Vanwege beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan na enkelvoudige doses van 10 mg een startdosis van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen. Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele baten/risico-evaluatie uit te voeren. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt dosering van tadalafil niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met diabetes

Volwassen mannen met erectiestoornissen en goedaardige prostaathyperplasie: bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Pediatrische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. Huidig beschikbare gegevens worden weergegeven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Zachte capsules voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Teldana bevat geraffineerde soja olie en is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met een pinda en soja allergie.
- 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.).
- Tadalafil mag niet worden gebruikt bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelende artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.
- De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies en daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd:
 - Patiënten die in de voorafgaande 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt.
 - Patiënten met instabiele angina of angina die optreedt tijdens de seksuele gemeenschap.

- Patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association, die in de laatste 6 maanden is opgetreden.
- Patiënten met ongecontroleerde aritmie, hypotensie (< 90/50 mm Hg) of ongecontroleerde hypertensie.
- 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 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 guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de aanvang van de behandeling met tadalafil

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

Voorafgaande aan het instellen van elke behandeling van erectiestoornissen, dienen behandelende 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 als zodanig het hypotensieve effect van nitraten versterkend (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 werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuw-sparende prostatectomie hebben ondergaan.

Voordat de behandeling met tadalafil voor goedaardige prostaathyperplasie wordt gestart, moeten patiënten worden onderzocht om de aanwezigheid van prostaatacarinomen uit te sluiten en zorgvuldig worden beoordeeld op cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Cardiovasculair

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

De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies voor PAH:

- Patiënten met klinisch significante aorta- en mitralisklepaandoeningen.
- Patiënten met pericardiale vernauwing.
- Patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie.
- Patiënten met significante linkerventrikeldysfunctie.
- Patiënten met levensbedreigende aritmieën.
- Patiënten met symptomatische hartziekte.
- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie.

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

Pulmonale vasodilatoren kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) aanzienlijk verslechteren. Aangezien er geen klinische gegevens zijn over de toediening van tadalafil aan patiënten met veno-occlusieve ziekte, wordt toediening van tadalafil aan dergelijke patiënten niet aanbevolen. Als er tekenen van longoedeem optreden wanneer tadalafil wordt toegediend, moet de mogelijkheid van geassocieerde PVOD worden overwogen.

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen die kunnen leiden tot tijdelijke verlagingen van de bloeddruk. Artsen dienen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen, zoals ernstige obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel, vochtdepletie, autonome hypotensie of patiënten met hypotensie in rust, nadelig kunnen worden beïnvloed 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 antihypertensiebehandeling afdoende klinisch te worden overwogen.

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 te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met bekende erfelijke degeneratieve aandoeningen van het netvlies, waaronder retinitis pigmentosa, werden niet opgenomen in klinische PAH-onderzoeken en het 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 om te stoppen met het gebruik van tadalafil en onmiddellijk medisch advies te zoeken in geval van plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies.

Verminderde nier- en leverfunctie

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

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, dient de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren. Toediening eenmaal daags ofwel voor de behandeling van erectiestoornissen ofwel voor

benigne prostaathypertrofie is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) en daarom wordt dagelijkse dosering van tadalafil niet aanbevolen.

Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

Priapisme is gerapporteerd bij mannen die met PDE5 inhibitors behandeld werden. 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 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

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

Voor patiënten die langdurig krachtige inductoren van CYP3A4 nemen, zoals rifampicine, wordt het gebruik van tadalafil niet aanbevolen (Zie rubriek 4.5).

Tadalafil en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Prostacycline en analogen

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil in combinatie met prostacycline of zijn analogen werd niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies. Daarom is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdige toediening.

Bosentan

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

Teldana bevat geraffineerde soja olie. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

Teldana bevat ook macrogolglycerol ricinoleaat dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

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

Azol antischimmelpreparaten (bijvoorbeeld ketoconazol)

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

Proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir)

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

Transporters

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

Cytochroom P450 inductoren

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-waarden van tadalafiltoediening 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.

Endothelin-1 receptor antagonist (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 aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en de C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meerdere doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die al met bosentan worden behandeld, is niet overtuigend aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of zijn metabolieten.

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere endotheline-receptorantagonisten zijn niet onderzocht.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische studies heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is het gebruik van tadalafil 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 niet meer waarneembaar wanneer er 48 uren waren verstreken na de laatste dosis tadalafil. Bij een patiënt die een dosis tadalafil (5 mg – 20 mg) krijgt voorgeschreven en bij wie in een levensbedreigende situatie toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht, moet derhalve tenminste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis tadalafil vóórdat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

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. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, als monotherapie of als deel van combinatietherapie, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensineconverterenzymbremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluzide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers –zie hierboven–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is.

Analyse van gegevens uit klinische fase-3-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Riociguat

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

5-alfareductaseremmers

In een klinische studie waarin tadalafil 5 mg gelijktijdig toegediend met finasteride 5 mg werd vergeleken met placebo plus finasteride 5 mg qua verlichting van BPH-symptomen, werden geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd. Omdat echter een formele geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie om het effect van tadalafil en 5-alfareductaseremmers (5-ARI's) te evalueren niet is uitgevoerd, dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van tadalafil en 5-ARI's.

CYP1A2 substraten (bijvoorbeeld theofylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) werd toegediend in een klinische farmacologiestudie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de

hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen.

Orale anticonceptiepill

Bij steady-state verhoogde tadalafil (40 mg eenmaal daags) de blootstelling aan ethinylestradiol (AUC) met 26% en de C_{\max} met 70% in vergelijking met orale contraceptiva toegediend met placebo. Er werd geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel waargenomen, wat erop wijst dat het effect van ethinylestradiol te wijten is aan remming van de sulfatering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

Terbutaline

Een vergelijkbare toename van de AUC en C_{\max} van ethinylestradiol kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk te wijten aan de remming van de sulfatering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

Alcohol

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

Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen

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

CYP2C9 substraten (bijvoorbeeld R-warfarine)

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

Acetylsalicylzuur (aspirine)

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.

Antidiabetica

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Teldana is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg kan het gebruik van tadalafil 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 waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bij honden zijn effecten waargenomen die mogelijk de vruchtbaarheid verminderen. Twee opeenvolgende klinische studies suggereren dat het onwaarschijnlijk is dat dit effect voorkomt bij mensen, alhoewel een vermindering in spermaconcentratie is waargenomen bij sommige mannen (zie 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. Ofschoon 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

Tadalafil bij erectiestoornissen of goedaardige 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 dosering van tadalafil. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De meeste gevallen van hoofdpijn die bij een eenmaaldaagse 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 bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8022 patiënten op tadalafil en 4422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

- Frequentie conventie:
- Zeer vaak ($\geq 1/10$),
- 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
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				

		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem ²	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte ¹ (waaronder bloedingen), Syncope, TIA's (transient ischaemic attacks) ¹ , Migraine ² , Toevallen ² , Voorbijgaande amnesie	
<i>Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien, Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect, Gezwollen oogleden, Conjunctieve hyperemie, Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) ² , Retinale bloedvatafsluiting ²	Centrale sereuze chorioretinopathie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus	Plotselinge doofheid	
<i>Hartaandoeningen¹</i>				
		Tachycardie, Palpitaties	Myocardinfarct, Instabiele angina pectoris ² , Ventriculaire aritmie ²	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie ³ , Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neuscongestie	Dyspnoe, Epistaxis		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
	Dyspepsie	Buikpijn, Overgeven, Misselijkheid, Gastro-oesofagale reflux		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag	Urticaria, Stevens-Johnson-syndroom ² , Exfoliatieve dermatitis ² , Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn, Spierpijn, Pijn in de extremiteiten			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
		Langdurige erecties	Priapisme, Bloeding van de penis, Hemospermie	

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹ , Perifeer oedeem, Vermoeidheid	Gezichtsoedeem ² , Plotse dood van cardiale oorsprong ^{1,2}	

- (1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).
(2) Bijwerkingen die postmarketing gerapporteerd zijn maar niet zijn waargenomen in placebogecontroleerd klinisch onderzoek.
(3) Vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Andere bijzondere patiëntengroepen

Er 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 waarin tadalafil op verzoek werd gebruikt voor erectiestoornissen, is diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie werden duizeligheid en diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 75 jaar.

Tadalafil in pulmonale arteriële hypertensie

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen, die optraden bij $\geq 10\%$ van de patiënten die tadalafil 40 mg kregen, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, spierpijn, nasofaringitis en pijn in de extremiteiten. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig. De gegevens over bijwerkingen zijn beperkt bij patiënten ouder dan 75 jaar.

In een centrale placebogecontroleerde studie van tadalafil voor de behandeling van PAH werden in totaal 323 patiënten behandeld met tadalafil, in doses 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 algehele frequentie van stopzetting vanwege bijwerkingen was laag (tadalafil 11%, placebo 16%). Driehonderd zevenenvijftig (357) patiënten die de centrale studie hadden voltooid, namen deel aan een langdurig vervolgonderzoek. De onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens het placebogecontroleerde klinische onderzoek bij patiënten met PAH die werden behandeld met tadalafil. De tabel bevat ook enkele bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en/of postmarketing met tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen bij mannen. Aan deze voorvallen is ofwel de frequentie "Niet bekend" toegewezen, aangezien de frequentie bij PAH-patiënten niet kan worden geschat op basis van de beschikbare gegevens, of er is een frequentie toegewezen op basis van de klinische onderzoeksgegevens van het centrale placebogecontroleerde onderzoek naar 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 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 anterior ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsveldefect
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		Plotselinge doofheid
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpitaties ^{2,5}	Plotse dood van cardiale oorsprong ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct ²
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Nasofaringitis (inclusief neuscongestie, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid, Dyspepsie (inclusief buikpijn/ongemak ³)	Overgeven, Gastro- oesofagale reflux			
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag	Urticaria ⁵ , Hyperhidrose (overmatig transpireren) ⁵		Stevens-Johnson- syndroom, Exfoliatieve dermatitis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Hematurie		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Sierpijn, Rugpijn, Pijn in de extremiteiten (inclusief ongemak in de ledematen)				
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Toegenomen baarmoederbloeding ⁴	Priapisme ⁵ , Bloeding van de penis, Hemospermie		Langdurige erecties

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Gezichtsoedeem, Pijn op de borst ²			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

- (1) Bijwerkingen die niet gemeld werden bij registratieonderzoeken en kunnen niet bepaald worden vanuit de beschikbare gegevens. De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen op basis van postmarketing- of klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen.
- (2) De meeste patiënten bij wie deze bijwerkingen zijn gemeld, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren.
- (3) De huidige opgenomen MedDRA-termen zijn abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, en maagpijn.
- (4) Klinische niet-MedDRA-term om meldingen te omvatten van abnormale/overmatige menstruatiesbloedingen zoals menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale bloeding.
- (5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen op basis van postmarketing- of klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen en bovendien zijn de frequentieschattingen gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerking ondervonden in een centrale placebogecontroleerde studie van tadalafil.
- (6) Hoofdpijn was de meest gemelde bijwerking. Hoofdpijn kan optreden aan het begin van de therapie; en neemt na verloop van 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum, Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, en meerdere dagelijkse doses tot 100 mg werden aan patiënten gegeven. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat(cGMP).

Erectiestoornissen en goedaardige prostaathyperplasie

Wanneer door seksuele prikkeling lokaal stikstofmonoxide wordt vrijgegeven, veroorzaakt inhibitie van PDE5 door tadalafil een verhoogde cGMP-spiegel in het corpus cavernosum. Dit resulteert in

relaxatie van glad spierweefsel en instroom van bloed in de weefsels van de penis waardoor een erectie wordt verkregen. Tadalafil heeft geen effect bij afwezigheid van een seksuele stimulus.

Het effect van PDE5-remming op de cGMP concentratie in het corpus cavernosum wordt ook waargenomen in de gladde spieren van de prostaat, de blaas en hun vasculaire toevoer. De resulterende vasculaire relaxatie verhoogt de bloedperfusie, wat het mechanisme kan zijn waardoor symptomen van goedaardige prostaathyperplasie worden verminderd. Deze vasculaire effecten kunnen worden aangevuld door remming van de afferente zenuwactiviteit van de blaas en relaxatie van gladde spieren van de prostaat en de blaas.

Pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie gaat gepaard met een verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculaire endotheel en de daaruit voortvloeiende verlaging van de cGMP concentraties in de pulmonale vasculaire gladde spieren. PDE5- is het overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vasculatuur. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, wat resulteert in relaxatie van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vasodilatatie van het pulmonale vasculair bed.

Farmacodynamische effecten

Studies *in vitro* hebben laten zien dat tadalafil een selectieve PDE5-remmer is. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, en in skeletspieren, bloedplaatjes, de nieren, de longen en het cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor 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 van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10 000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Er zijn drie studies bij mannen uitgevoerd om het mogelijk effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg 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 andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Erectiestoornissen

Voor tadalafil op verzoek zijn er bij 1054 patiënten in hun thuissituatie drie klinische studies uitgevoerd om de responsperiode vast te stellen. Tadalafil liet ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering zien van de erectiele functie en het vermogen om succesvolle geslachtsgemeenschap te hebben tot 36 uur na inname, evenals van het vermogen van de patiënt om al vanaf 16 minuten na inname een erectie voor succesvolle gemeenschap te verkrijgen en te behouden.

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

Tadalafil in doses van 2 tot 100 mg werd in 16 klinische onderzoeken geëvalueerd met 3250 patiënten, waaronder patiënten met erectiestoornissen van verschillende graden van ernst (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (bereik 21-86 jaar) en etniciteit. De meeste patiënten rapporteerden een erectiestoornis van ten minste 1 jaar. In de primaire werkzaamheidsstudies bij de algemene populatie meldde 81% van de patiënten dat tadalafil hun erecties verbeterde in vergelijking met 35% bij placebo. Ook meldden patiënten met erectiestoornissen in alle ernstcategorieën verbeterde erecties tijdens het gebruik van tadalafil (86%, 83% en 72% voor respectievelijk licht, matig en ernstig, vergeleken met 45%, 42% en 19% met placebo). In de primaire werkzaamheidsonderzoeken was 75% van de pogingen tot geslachtsgemeenschap succesvol bij met tadalafil behandelde patiënten, vergeleken met 32% bij placebo.

Voor een eenmaal daagse evaluatie van tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg werden aanvankelijk 3 klinische onderzoeken uitgevoerd met 853 patiënten van verschillende leeftijden (bereik 21-82 jaar) en etniciteiten, met erectiestoornissen van verschillende graden van ernst (licht, matig, ernstig) en etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidsonderzoeken bij de algemene populatie was het gemiddelde aandeel succesvolle geslachtspogingen per proefpersoon 57 en 67% bij tadalafil 5 mg, 50% bij tadalafil 2,5 mg vergeleken met 31 en 37% bij placebo. In de studie bij patiënten met erectiestoornissen secundair aan diabetes, was het gemiddelde aandeel succesvolle pogingen per proefpersoon 41 en 46% met respectievelijk tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% met placebo. De meeste patiënten in deze drie onderzoeken reageerden op eerdere on-demand-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 tadalafil patiënten vergeleken met 52% voor de placebopatiënten.

Goedaardige prostaathyperplasie

Tadalafil werd onderzocht in 4 klinische onderzoeken van 12 weken waarbij meer dan 1 500 patiënten met tekenen en symptomen van goedaardige prostaathyperplasie deelnamen. De verbetering van de totale *internationale prostaatsymptoomscore* met tadalafil 5 mg in de vier onderzoeken was -4,8, -5,6, -6,1 en -6,3 vergeleken met -2,2, -3,6, -3,8 en -4,4 bij placebo. De verbeteringen in de totale *internationale prostaatsymptoomscore* traden al na 1 week op. In een van de onderzoeken, waarin ook 0,4 mg tamsulosine als actieve comparator was opgenomen, was de verbetering van de totale *internationale prostaatsymptoomscore* met tadalafil 5 mg, tamsulosine en placebo respectievelijk -6,3, -5,7 en -4,2.

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

Het behoud van het effect werd geëvalueerd in een open label uitbreiding van een van de studies, die

aantoonde dat de verbetering in totale *internationale prostaatsymptoomscore* die bij 12 weken te zien was, behouden bleef tot na 1 jaar additionele behandeling met tadalafil 5 mg.

Pulmonale arteriële hypertensie

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 405 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Toegestane achtergrondtherapie omvatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125 mg tweemaal daags) en chronische antistolling, digoxine, diuretica en zuurstof. Meer dan de helft (53,3%) van de patiënten in het onderzoek kreeg gelijktijdig bosentantherapie.

Patiënten werden gerandomiseerd naar een van de vijf behandelingsgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). Patiënten waren ten minste 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan het gebruik van anorexigen, gerelateerd aan infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), geassocieerd met een atriumseptumdefect of geassocieerd met chirurgische herstel van ten minste 1 jaar van een aangeboren systemische-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventrikelseptumdefect, open ductus arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (bereik 14 tot 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was blank (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren voornamelijk idiopathische PAH (61,0%) en waren gerelateerd aan collageen vasculaire ziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een functionele klasse III (65,2%) of II van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (32,1%). De gemiddelde baseline 6 minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in week 16 in 6 minuten loopafstand (6MWD). Alleen tadalafil 40 mg bereikte het in het protocol gedefinieerde significantieniveau met een placebo-gecorrigeerde mediane toename in 6MWD van 26 meter ($p=0,0004$; 95% BI: 9,5, 44,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95% BI: 15,2, 50,3). De verbetering in loopafstand was duidelijk na 8 weken behandeling. Significante verbetering ($p<0,01$) in de 6MWD werd aangetoond in week 12, toen de patiënten werd gevraagd het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel uit te stellen om de dalconcentratie van de werkzame stof weer te geven. De resultaten waren over het algemeen consistent in subgroepen volgens leeftijd, geslacht, PAH-etiologie en baseline WHO-functionele klasse en 6MWD. De voor placebo gecorrigeerde mediane toename van 6MWD was 17 meter ($p=0,09$; 95% BI: -7,1, 43,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95% BI: -2,4; 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen naast hun gelijktijdige bosentan ($n=39$), en was 39 meter ($p<0,01$, 95% BI: 13,0; 66,0; vooraf gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 44 meter, 95% BI: 19,7; 69,0) bij die patiënten die alleen tadalafil 40 mg kregen ($n=37$).

Het percentage patiënten met verbetering in WHO-functionele klasse tegen week 16 was vergelijkbaar in de tadalafil 40 mg en placebogroep (23% vs. 21%). De incidentie van klinische verslechtering tegen week 16 bij patiënten die werden 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-dyspneuscore waren klein en niet-significant met zowel placebo als tadalafil 40 mg.

Pediatrische patiënten

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroiden. 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 corticosteroiden krijgen.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan tadalafil met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 liter 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 verstoorde nierfunctie.

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

Biotransformatie

Tadalafil wordt voornamelijk door het cytochroom P450 (CYP) 3A4-isovorm gemetaboliseerd. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcathecolglucuronide. Deze metaboliet is tenminste 13 000 maal minder potent voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur in steady state en de gemiddelde 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 de blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 mg en 40 mg wordt een minder dan proportionele toename van de blootstelling waargenomen. Bij een eenmaaldaagse dosering van 20 mg en 40 mg tadalafil worden de steady-state-plasmaconcentraties binnen 5 dagen gebruik bereikt en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal hoger dan die na een enkele dosis.

Populatiefarmacokinetiek

De farmacokinetiek bepaald bij een populatiebenadering van patiënten met een erectiestoornis is vergelijkbaar met de farmacokinetiek van proefpersonen zonder erectiestoornis.

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

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de C_{\max} 41% hoger dan die waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil. Vanwege de verhoogde blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het gebrek aan vermogen om de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

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

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt dosering van tadalafil bij 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 proefpersonen. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen doseringsaanpassingen.

Ras

Farmacokinetische studies hebben proefpersonen en patiënten uit verschillende etnische groepen geïncludeerd, en er zijn geen verschillen in de typische blootstelling aan tadalafil vastgesteld. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geslacht

Bij gezonde vrouwelijke en mannelijke proefpersonen werden na enkelvoudige en meervoudige doses tadalafil geen klinisch relevante verschillen in blootstelling waargenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekend vrij geneesmiddel bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil in doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een driemaal hogere blootstelling [bereik 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en hoger kregen, werd regressie van het tubulaire seminiferusepitheel geconstateerd hetgeen bij enkele honden resulteerde in een afname van de spermatogenese. Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Caspule vulling:

Geraffineerde soja olie
Glycerol monocaprylocapraat
Macrogolglycerol ricinoleaat
Lauroyl macrogolglycerides
Poloxamers
Butylhydroxyanisole

Capsule omhulsel:

Gelatine
Glycerol
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele blister ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Teldana 5 mg, zachte capsules: PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 14, 28 en 84 zachte capsules.

Teldana 10 mg, zachte capsules: PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 4 zachte capsules.

Teldana 20 mg, zachte capsules: PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 2, 4, 8, 10 en 12 zachte capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Maddox Pharma Swiss B.V.
Wilhelminapark 17
2342 AD Oegstgeest
Nederland

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

Teldana 5 mg, zachte capsules	RVG 126916
Teldana 10 mg, zachte capsules	RVG 126917
Teldana 20 mg, zachte capsules	RVG 126918

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4,8 en de opmaak: 16 november 2023