1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZENAVIL 5 mg filmomhulde tabletten
ZENAVIL 10 mg filmomhulde tabletten
ZENAVIL 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg tadalafil.
Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg tadalafil.
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

- Elke 5 mg omhulde tablet bevat 61,375 mg lactose (als monohydraat)
- Elke 10 mg omhulde tablet bevat 122,75 mg lactose (als monohydraat)
- Elke 20 mg omhulde tablet bevat 245,5 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De 5 mg tabletten zijn steenrode, ronde, convexe en filmomhulde tabletten met een diameter van de kern van 6 mm.
De 10 mg tabletten zijn oranje-bruine, ronde, convexe en filmomhulde tabletten met een diameter van de kern van 8 mm.
De 20 mg tabletten zijn gele, ronde, convexe en filmomhulde tabletten met een diameter van de kern van 10,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Voor de werkzaamheid van tadalafil is een seksuele prikkeling noodzakelijk.
- Behandeling bij volwassenen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1) bij volwassenen. Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.
- Behandeling van tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Erectie stoornissen bij volwassen mannen
Over 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 zijn bedoeld te gebruiken 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 in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip.
De geschiktheid van het dagelijkse regime dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.

Benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen
De aanbevolen dosering is 5 mg, iedere dag op ongeveer dezelfde tijd met of zonder voedsel in te nemen. Patiënten die tadalafil 5 mg voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet kunnen verdragen, dienen een alternatieve therapie te overwegen omdat de werkzaamheid van lagere doses tadalafil voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet is aangetoond.
Voor volwassen mannen die behandeld worden voor zowel benigne prostaathyperplasie als voor erectiestoornissen is de aanbevolen dosering eveneens 5 mg per dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

Pulmonale arteriële hypertensie
De behandeling mag alleen geïnitieerd en gevolgd worden door een arts met ervaring met de behandeling van PAH. De aanbevolen dosis is 40 mg eenmaal daags met of zonder voedsel.

Speciale patiëntencategorieën
O*uderen*
Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne 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. Een eenmaal daagse dosering van 5 mg tadalafil voor zowel een erectiestoornis als een benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Pulmonale arteriële hypertensie
Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een aanvangsdosis van eenmaal per dag 20 mg aanbevolen. De dosis mag verhoogd worden tot 40 mg een maal per dag gebaseerd op individuele werkzaamheid en tolerantie. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie
Volwassen mannen met erectiestoornissen of benigne prostaathyperplasie:
Voor de behandeling van erectiestoornissen is de aanbevolen dosis van tadalafil is 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als de behandeling van Benigne 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
Als gevolg van beperkte klinische gegevens bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan, na doses van 10 mg, een aanvangsdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen. Indien tadalafil wordt voorgeschreven dient de

voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).
Patiënten met een ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt het niet aanbevolen tadalafil voor te schrijven (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van tadalafil bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.
De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil bij pediatrische patiënten is nog niet vastgesteld. De beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening
Filmomhulde tabletten voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

In klinische studies 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. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.
De volgende groepen patiënten met een cardiovasculaire ziekte zijn niet bestudeerd in klinische studies en daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd:
- patiënten die in de voorafgaande 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt,
- patiënten met instabiele angina of angina die optreedt tijdens de seksuele gemeenschap,
- patiënten met hartfalen klasse 2 of hoger volgens de New York Heart Association, die in de 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.

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële 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 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 vasodilaterende 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).

Voorafgaand aan het instellen van de behandeling van benigne prostaathyperplasie met tadalafil dienen patiënten onderzocht te worden om de aanwezigheid van prostaatcarcinoom uit te sluiten; ook dienen ze onderzocht te worden op cardiovasculaire aandoeningen (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- zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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

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

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

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

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

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

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

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.

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 analyses van observationele gegevens doen een verhoogd risico vermoeden van acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, de patiënt dient 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 aan de retina, waaronder retinitis pigmentosa, waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken en gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen

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

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 tadalail als behandeling van erectiestoornissen en Benigne prostaathyperplasie aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Plugh klasse C) en pulmonale arteriële hypertensie zijn niet bekeken, toediening van tadalafil wordt niet aangeraden. Toediening eenmaal daags is niet geëvalueerd als behandeling van erectiestoornissen en Benigne prostaathyperplasie bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

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

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

priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-inductoren of –remmers

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 gelijktijdig krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken, zoals rifampicine, wordt 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 behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. De patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij tadalafil in dergelijke combinaties niet moeten gebruiken.

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

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

Zenavil bevat lactose.
Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te innemen.

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 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%. Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%.
Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals 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

Antibiotica (bijv. rifampicine)
Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88% en Cmax met 46%, ten opzichte van de AUC- en Cmax-waarden van tadalafil toediening 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-inductors, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil eveneens verlagen.

Cytochroom P450-inductoren

Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)

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

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten
In klinische studies heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Deze interactie duurde meer dan 24 uur en was niet langer detecteerbaar nadat 48 uur waren verstreken na de laatste dosering van tadalafil. 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, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine converterend enzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch- farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 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 contraceptiva
Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de C_{max} met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op

levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker

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

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

Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen
Het wordt niet verwacht dat tadalafil klinisch significante remming of inductie van de klaring van geneesmiddelen veroorzaakt die worden gemetaboliseerd door CYP450-isovormen. Studies hebben bevestigd dat tadalafil CYP450-isovormen niet remt of induceert, inclusief CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 en CYP2C19.

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

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

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

Antidiabetica
Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. 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 de rubrieken 5.1 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij erectiestoornissen of Benigne prostaathyperplasie
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 8.022 patiënten op tadafil en 4.422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en 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] Toevallen Voorbijgaande amnesie	

Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Oogaandoeningen				
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwollen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION)[23] Retinale bloedvatafsluiting[2]	centrale sereuze chorioretinopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
		Tinnitus	Plotselinge doofheid	
Hartaandoeningen[1]				
		Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris[2] Ventriculaire aritmie[2]	
Bloedvataandoeningen				
	Blozen	Hypotensie[3] Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Neus-verstopping	Dyspnoe Epistaxis		
Maagdarmstelselaandoeningen				
	Dyspepsie	Buikpijn Overgeven Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux		
Huid- en onderhuidsweefselaandoeningen				
		Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson-syndroom[2] Exfoliatieve dermatitis[2] Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten			
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
		Langdurige erecties	Priapisme, Bloeding van de penis, Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
		Pijn op de borst[1] Perifeer oedeem	Gezichtsoedeem[2] Plotse dood van	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		Vermoeidheid	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.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel van tadalafil bij pulmonale arteriële hypertensie

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

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens het placebogecontroleerde klinisch onderzoek bij patiënten met PAH behandeld met tadalafil.

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

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend[1]
Immuunsysteemaandoeningen				

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend[1]
	Overgevoeligheids reacties[5]			Angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn[6]	Syncope, Migraine[5]	Toevallen[5], Voorbijgaande amnesie[5]		Beroerte[2] (waaronder bloedingen)
Oogaandoeningen				
	Wazig zien			Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
		Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
Hartaandoeningen				
	Palpitaties[2,5]	Plotselinge hartdood[2,5], Tachycardie[2,5]		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct[2]
Bloedvataandoeningen				
Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Nasofaryngitis (waaronder neusverstopping, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			
Maagdarmstelselaandoeningen				
Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/onaangenaam gevoel in de buik)[3]	Braken, Gastro-oesofageale reflux			
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag	Urticaria[5], Hyperhidrose (transpireren)[5]		Stevens-Johnson-syndroom, Exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Myalgie, Rugpijn, Pijn in de extremiteiten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Toegenomen uterusbloeding[4]	Priapisme[5] Bloeding van de penis, hemospermie		Langdurige erecties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Gezichtsoedeem, Pijn op de borst[2]			

(1) Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen.

(2) De meeste patiënten bij wie deze gebeurtenissen zijn gerapporteerd hadden van tevoren bestaande

cardiovasculaire risicofactoren.
(3) Actuele MedDra termen die zijn opgenomen zijn onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en onaangenaam gevoel in de maag.
(4) Klinische niet-MedDRA term om meldingen weer te geven van abnormale/excessieve menstruele bloedingen zoals menorragie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.
(5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.
(6) Hoofdpijn was de meest gerapporteerde bijwerking. Hoofdpijn kan aan het begin van de behandeling voorkomen en neemt in de loop van de tijd af, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

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

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals multipele dagelijkse doses tot 100 mg. 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 krachtige en selectieve remmer van fosfodiësterase type 5 (PDE5), het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP).

Erectiestoornissen of benigne 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 is ook waargenomen in het gladde spierweefsel van de prostaat, de blaas en het bijbehorende vaatsysteem. De vaatverslapping die hiervan het resultaat is, verhoogt de doorbloeding, wat het mechanisme kan zijn waardoor symptomen van benigne prostaathyperplasie worden verminderd. Deze effecten op de vaten worden wellicht gecomplementeerd door remming van de activiteit van de aanvoerende zenuw van de blaas en verslapping van de gladde spieren van de prostaat en de blaas.

Pulmonale arteriële hypertensie
Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-

concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatvoorziening. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

Farmacodynamische effecten
*In vitro s*tudies 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 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
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 MG) 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 tadafil (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
Er zijn drie klinische studies uitgevoerd bij 1054 patiënten in hun thuissituatie 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 16 klinische studies met 3250 patiënten is tadalafil in doses van 2 tot 100 mg onderzocht, inclusief patiënten met een verschillende ernst van hun erectiestoornis (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (range 21 – 86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden tenminste sinds een periode van 1 jaar een erectiestoornis. In de primaire effectiviteitstudies van de algemene populaties, meldde 81 % van de patiënten dat tadalafil een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35 % voor placebo. Ook meldden patiënten met een erectiestoornis onafhankelijk van de ernst van de erectiestoornis een verbetering van hun erectie

bij gebruik van tadalafil (respectievelijk 86 %, 83 % en 72 % voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45 %, 42 % en 19 % bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitstudies was 75 % van de pogingen tot geslachtsgemeenschap 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 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 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags werd aanvankelijk geëvalueerd in 3 klinische studies met 853 patiënten van verschillende leeftijd (uitersten: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67 % met tadalafil 5 mg en 50 % met tadalafil 2,5 mg, vergeleken met 31 en 37 % bij placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair voor diabetes was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46 % met resp. tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28 % bij placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere 'zonodig' behandelingen met PDE5-remmers.

Benigne prostaathyperplasie

Tadalafil werd in 4 klinische studies van 12 weken onderzocht, waarbij 1500 patiënten met verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie waren betrokken. De verbeteringen in de totale international prostate symptom score waren in de 4 studies -4,8, -5,6, -6,1 en -6,3 met tadalafil 5 mg ten opzichte van -2,2, -3,6, -3,8 en -4,4 met placebo. De verbeteringen in de totale international prostate symptom score vonden al in de eerste week plaats. In een van de studies, waarin ook tamsulosine 0,4 mg als een actieve comparator werd gebruikt, waren de verbeteringen in totale international prostate symptom score 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 international prostate symptom score 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 international prostate symptom score die bij 12 weken te zien was, behouden bleef tot na 1 jaar additionele behandeling met tadalafil 5 mg.

Pulmonale arteriële hypertensie

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

Patiënten werden gerandomiseerd in een van de vijf behandelingsgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). Patiënten waren minstens 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan gebruik van anorexigene middelen, gerelateerd aan humaan immunodeficiëntie virus (HIV)infectie,

geassocieerd met een boezem/septum defect of geassocieerd met chirurgisch herstel van een duur van ten minste 1 jaar van een congenitale systemisch-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventriculair septumdefect, niet gesloten ductus arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (variërend van 14 tot 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was van het Kaukasische ras (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren overheersend idiopathische PAH (61,0%) en gerelateerd aan collagene vaatziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een WHO functionele klasse III(65,2%) of II (32,1%). De gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

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

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

Aanvullend zijn in vergelijking met een placebo verbeteringen waargenomen bij het gebruik van tadalafil 40 mg op het fysiek functioneren, rolbeperkingen door fysieke pijn, lichamelijke pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit en op de onderdelen van het sociaal functioneren van de SF-36. Geen verbetering is waargenomen op de emotionele rolbeperkingen en mentale gezondheidsonderdelen van de SF-36. Verbetering in vergelijking met placebo zijn waargenomen met tadalafil 40 mg in de EuroQol (EQ05D) US en UK index scores op de onderdelen mobiliteit, zelf-zorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie, en op de visuele analoge schaal (VAS).
Cardiopulmonale hemodynamica is onderzocht in 93 patiënten. tadalafil 40 mg verhoogde de cardiale output (0,6 L/min.), verminderde de pulmonale arteriële druk (-4,3 mmHg) en pulmonale vasculaire weerstand (-209 dyn.s/cm5) vergeleken met de basislijn (p<0,05). Echter, post-hoc analyse tonen aan dat wijzigingen van de basislijn in cardiopulmonale hemodynamische parameters voor de groep behandeld met tadalafil 40 mg niet significant verschilt ten opzichte van een placebo.

Lange termijn behandeling
357 patiënten uit het dubbelblind onderzoek hebben deelgenomen aan een verlengde lange termijn studie. Hiervan zijn 311 patiënten gedurende minimaal 6 maanden en 293 gedurende 1 jaar (gemiddelde blootstelling 365 dagen, variërend van 2 tot 415 dagen) behandeld met tadalafil. Van de patiënten waarvan informatie van beschikbaar is, is de overlevingskans na 1 jaar 96,4%. Aanvullend, 6 minuten wandelen en de WHO functionele klasse lijken stabiel te zijn bij hen die gedurende 1 jaar zijn behandeld met tadalafil.

Tadalafil 20 mg toegediend aan gezonde personen laat geen significante verschillen zien ten opzichte van de placebogroep in systolisch en diastolische bloeddruk in rugligging (gemiddeld maximale afname van 1,6/0,8 mm Hg, respectievelijk), in staande systolische en diastolische bloeddruk (gemiddeld maximale afname van 0,2/4,6 mm Hg), en geen significante wijziging in het hartritme.
In een studie om de invloed van tadalafil op de visus te bepalen, is geen vermindering van het onderscheiden van kleur (blauw/groen) waargenomen bij gebruik van de Famsworth-Munsell 100-hue test. Deze bevinding is in overeenstemming met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. Over het geheel genomen worden in klinische studies zelden (< 0,1%) veranderingen in de kleurwaarneming vastgesteld.
Drie studies zijn uitgevoerd bij mannen om het potentiële effect van dagelijkse toediening van tadalafil 10 mg (een 6 maanden studie) en 20 mg (een 6 maanden en een 9 maanden studie) op de spermatogenese te beoordelen. In twee van deze studies is de klinische relevantie van de afname van het aantal spermacellen en concentratie gerelateerd aan de behandeling met tadalafil onwaarschijnlijk. Deze effecten zijn niet geassocieerd met veranderingen in andere parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Pediatrische patiënten
Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep (p=0,307) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg.kg-groep (p = 0,538). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij 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 in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor 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 of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie
Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 l bij steady state, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan

eiwitten. De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.
Minder dan 0,0005 % van de toegediende dosis wordt aangetroffen in het ejaculaat van gezonde individuen.

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

Eliminatie
De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5-3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16-17,5 uur bij gezonde vrijwilligers.
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 tadalafil blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis bij gezonde vrijwilligers.
Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg een maal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

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

Speciale patiëntencategorieën
*Ouderen*Gezonde oudere 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 de C_{max} waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil. Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het gebrek aan de mogelijkheid de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Leverinsufficiëntie
De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij 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). Indien Zenavil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele

evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Als Zenavil 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 toediening van tadalafil aan deze patiënten niet aanbevolen.

*Patiënten met diabete*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 individuen en patiënten van verschillende etnische groepen omvat en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.
Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor 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 (resulterend in ten minste een drie maal hogere blootstelling [bereik 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en 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
Tabletkern:
lactosemonohydraat, hydroxypropylcellulose, croscarmelosenatrium, natriumlaurylsulfaat, microkristallijne cellulose,
magnesiumstearaat,
Filmomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, triacetine,
titaniumdioxide (E171), talk,
5 mg: rood ijzeroxide (E172),
10 mg: rood en geel ijzeroxide (E172),
20 mg: geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
De 5 mg tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVDC-Al blisterverpakkingen of oPa- Al-PVC/Al blisterverpakkingen in kartonnen doosjes van 2, 4, 10, 14, 28 en 84 filmomhulde tabletten.

De 10 mg tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVDC-Al blisterverpakkingen of oPa- Al-PVC/Al blisterverpakkingen in kartonnen doosjes van 2, 4 en 10 filmomhulde tabletten.

De 20 mg tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVDC-Al blisterverpakkingen of oPa- Al-PVC/Al blisterverpakkingen in kartonnen doosjes van 2, 4, 8, 10, 12, 28 en 56 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Medochemie LTD
1-10 Constantinoupoleosstraat,
3011 Limassol
Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG: 114629
RVG: 114632
RVG: 114633

9. DATUM EERSTE VERGUNNING VERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING
Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2015
Datum van laaste verlenging: 11 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 juni 2024