

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 20 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

### Hulpstof met bekend effect

Iedere filmomhulde tablet bevat 233 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Oranje en amandelvormige filmomhulde tabletten van 12,09 mm x 7,37 mm, aan één zijde gemerkt met “4467”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.

#### Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 jaar en ouder met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Dosering

##### Volwassenen

De aanbevolen dosering is 40 mg (twee filmomhulde tabletten van 20 mg) eenmaal per dag in te nemen.

*Pediatrische patiënten (2 jaar tot 17 jaar)*

De aanbevolen eenmaal daagse doseringen gebaseerd op leeftijd en gewichtsklassen bij pediatrische patiënten worden hieronder weergegeven.

<b>Leeftijd en/of gewicht van de pediatrische patiënt</b>	<b>Aanbevolen dagelijkse dosering en doseringsschema</b>
Leeftijd $\geq$ 2 jaar Lichaamsgewicht $\geq$ 40 kg Lichaamsgewicht $<$ 40 kg	40 mg (twee tabletten van 20 mg) eenmaal per dag 20 mg (één tablet van 20 mg of 10 ml orale suspensie (OS), 2 mg/ml tadalafil*) eenmaal per dag

\* Orale suspensie is beschikbaar voor toediening aan pediatrische patiënten die 20 mg nodig hebben en niet in staat zijn om tabletten door te slikken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over de farmacokinetiek of werkzaamheid bij patiënten  $<$  2 jaar. De meest geschikte dosis ADCIRCA bij kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot  $<$  2 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt ADCIRCA niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

*Vertraagde dosis, vergeten dosis, of braken*

Als de toediening van ADCIRCA vertraagd is, maar nog wel op dezelfde dag plaatsvindt, dan dient de dosis te worden ingenomen zonder aanpassingen in de daaropvolgende doseringsschema's. Patiënten dienen geen extra dosis in te nemen als een dosis is vergeten.

Patiënten moeten geen extra dosis innemen na braken.

*Speciale patiëntengroepen*

*Oudere patiënten*

Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

*Verminderde nierfunctie*

*Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)*

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 20 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag, gebaseerd op de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)*

Bij patiënten  $<$  40 kg en met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 10 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag, gebaseerd op individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### Verminderde leverfunctie

*Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)*  
Vanwege een beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan een startdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen.

*Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)*  
Bij patiënten < 40 kg en met licht tot matig verminderde leverfunctie kan een startdosering van 10 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele beoordeling van voordelen en risico's te worden gedaan bij patiënten van alle leeftijden. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### Pediatrische patiënten (< 2 jaar)

De dosering en werkzaamheid van ADCIRCA is bij kinderen met een leeftijd van < 2 jaar niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

### Wijze van toediening

ADCIRCA is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Acuut myocardinfarct gedurende de afgelopen 90 dagen.

Ernstige hypotensie (<90/50 mm Hg).

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

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Cardiovasculair aandoeningen

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

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

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

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

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

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

### Visus

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

### Nier- en leverfunctiestoornis

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

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

### Priapisme en anatomische deformatie van de penis

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

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

### Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

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

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

### Behandeling van erectiestoornissen

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

### Prostacycline en zijn analogen

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, toegediend samen met prostacycline of zijn analogen is niet onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken. 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 rubriek 4.5 en 5.1).

## Lactose

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

## Natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op tadalafil

#### Cytochroom P450-remmers

##### *Azol-antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol)*

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

##### *Protease-remmers (bijvoorbeeld ritonavir)*

Ritonavir (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 zonder een verandering van de  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de  $C_{max}$  met 30%.

#### Cytochroom P450-inductoren

##### *Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)*

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

*Antimicrobiële middelen (bijvoorbeeld rifampicine)*

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

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

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

Antihypertensiva (waaronder calciumantagonisten)

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

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

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

Riociguat

Preklinische onderzoeken toonden een additief systemisch bloeddrukverlagende effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de onderzochte 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).

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theophylline)

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

CYP2C9-substraten (bijvoorbeeld R-warfarine)

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



#### Acetylsalicylzuur

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

#### P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)

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

#### Orale contraceptiva

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de  $C_{max}$  met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

#### Terbutaline

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

#### Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Tadalafil (20 mg) versterkte de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse zijn de schattingen van de schijnbare klaring (Cl/F) en het effect van bosentan op Cl/F bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met PAH. Er is geen dosisaanpassing nodig voor tadalafil voor gebruik met bosentan.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

## Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van tadalafil in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. ADCIRCA dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

## Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op stoornis van de vruchtbaarheid. Twee achtereenvolgende klinische onderzoeken suggereren dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, hoewel bij sommige mannen een afname van de spermaconcentratie werd gezien (zie rubriek 5.1 en 5.3).

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

ADCIRCA 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 ADCIRCA reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In de belangrijke placebogecontroleerde studie met ADCIRCA voor de behandeling van PAH, werden in totaal 323 patiënten behandeld met ADCIRCA 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 (ADCIRCA 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.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens het placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met PAH behandeld met ADCIRCA. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken 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 bepaald kan worden uit de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld met een frequentie gebaseerd op de klinische onderzoeksgegevens van de belangrijkste placebogecontroleerde studie van ADCIRCA.

Frequentieberekening: 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).

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>1</sup>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheidsreacties <sup>5</sup>			Angio-oedeem
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>6</sup>	Syncope, Migraine <sup>5</sup>	Toevallen <sup>5</sup> , Voorbijgaande amnesie <sup>5</sup>		Beroerte <sup>2</sup> (waaronder bloedingen)
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zien			Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect, Centrale sereuze chorioretinopathie
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpaties <sup>2,5</sup>	Plotselinge hartdood <sup>2,5</sup> , Tachycardie <sup>2,5</sup>		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct <sup>2</sup>
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>	Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	Nasofaryngitis (waaronder neuscongestie, sinuscongestie en rhinitis)	Epistaxis			
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/ onaangenaam gevoel in de buik) <sup>3</sup>	Braken, Gastrooesofageale reflux			
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Huiduitslag	Urticaria <sup>5</sup> , Hyperhidrose (transpireren) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson-syndroom, Exfoliatieve dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Myalgie, Rugpijn, Pijn in de				

<b>Systeem/ Orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend<sup>1</sup></b>
	extremiteiten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>			Hematurie		
<b>Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen</b>		Toegenomen uterusbloeding <sup>4</sup>	Priapisme <sup>5</sup> Bloeding van de penis, Hemospermie		Langdurige erecties
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Gezichtsoedeem, Pijn op de borst <sup>2</sup>			

(1) Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen. Deze gegevens komen voort uit klinische onderzoeken en de meldingen na het beschikbaar komen van tadalafil voor patiënten.

(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 menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.

(5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van ADCIRCA.

(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.

### Pediatrische patiënten

In totaal werden 51 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2,5 tot 17 jaar met PAH behandeld met tadalafil in klinische onderzoeken (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In totaal werden 391 pediatrische patiënten met PAH, van pasgeboren tot < 18 jaar, behandeld met tadalafil in een observationeel postmarketingonderzoek (H6D-JE-TD01). Na toediening van tadalafil waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vanwege de verschillen in onderzoeksopzet, steekproefomvang, geslacht, leeftijdsbereik en doseringen, worden de veiligheidsbevindingen van deze onderzoeken hieronder afzonderlijk beschreven.

#### Placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVHV)

In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 35 patiënten met een leeftijd van 6,2 tot 17,9 jaar (gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar) met PAH, werden gedurende 24 weken in totaal 17 patiënten eenmaal daags behandeld met ADCIRCA 20 mg (cohort met middelzwaar gewicht,  $\geq 25$  kg tot  $< 40$  kg) of 40 mg (cohort met zwaar gewicht,  $\geq 40$  kg) en 18 patiënten werden behandeld met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen, die voorkomen bij  $\geq 2$  patiënten die met tadalafil werden behandeld, waren hoofdpijn (29,4%), infectie van de bovenste luchtwegen en griep (beide 17,6%), en artralgie en epistaxis (beide 11,8%). Er werden geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen gemeld. Van de 35 pediatrische patiënten die werden behandeld in het kortetermijn placebo-gecontroleerd onderzoek, gingen 32 over in de 24 maanden durende langetermijn open-label extensiestudie en 26 patiënten hebben de follow-up afgerond. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

#### Ongecontroleerd farmacokinetisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVIG)

In een pediatrisch oplopend doseerschema onderzoek met meerdere stappen, kregen 19 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar [spreiding 2,5 - 17 jaar] eenmaal daags ADCIRCA, voor een open-label behandelingsduur van 10 weken (termijn 1) en voor nog eens 24 maanden in een extensiestudie (termijn 2). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 8 patiënten (42,1%). Dit waren pulmonale hypertensie (21,0%), virale infectie (10,5%), en hartfalen, gastritis, pyrexie, diabetes mellitus type 1, koortsstuipen, presyncope, convulsies en ovariumcyste (beide 5,3%). Bij geen enkele patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden gemeld bij 18 patiënten (94,7%) en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (komen voor bij  $\geq 5$  patiënten), waren hoofdpijn, pyrexie, virale infectie van de bovenste luchtwegen en braken. Er werden twee sterfgevallen gemeld.

#### Postmarketingonderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-JE-TD01)

Veiligheidsgegevens werden verzameld tijdens een observationeel postmarketingonderzoek met 391 pediatrische patiënten met PAH (maximale observatietermijn van 2 jaar) in Japan. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het onderzoek was  $5,7 \pm 5,3$  jaar, waaronder 79 patiënten met een leeftijd van  $< 1$  jaar, 41 met een leeftijd van 1 tot  $< 2$  jaar, 122 met een leeftijd van 2 tot 6 jaar, 110 met een leeftijd van 7 tot 14 jaar en 39 met een leeftijd van 15 tot 17 jaar. Bijwerkingen werden gemeld bij 123 patiënten (31,5%). De incidentie van bijwerkingen ( $\geq 5$  patiënten) waren pulmonale hypertensie (3,6%), hoofdpijn (2,8%), hartfalen en verminderd aantal bloedplaatjes (beide 2,0%), epistaxis en infectie van de bovenste luchtwegen (beide 1,8%) bronchitis, diarree en abnormale leverfunctie (beide 1,5%), en gastro-enteritis, gastro-enteropathie met eiwitverlies en verhoogde aspartaataminotransferase (beide 1,3%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 12,0% ( $\geq 3$  patiënten), waaronder pulmonale hypertensie (3,6%), hartfalen (1,5%) en longontsteking (0,8%). Zestien sterfgevallen (4,1%) zijn gemeld, waarvan geen enkele gerelateerd was aan tadalafil.

#### 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Tadalafil is een krachtige en selectieve remmer van PDE5, het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatvoorziening. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

#### Farmacodynamische effecten

*In vitro*-studies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve remmer is van PDE5. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, skeletspieren, bloedplaatjes, nier, long en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, hersenen, bloedvaten, lever, en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen*

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

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

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

Cardiopulmonale hemodynamica werd uitgevoerd bij 93 patiënten. Tadalafil 40 mg verhoogde het hartminuutvolume (0,6 l/min) en verminderde de pulmonale arteriële bloeddruk (-4,3 mm Hg) en pulmonale vasculaire resistentie ( $-209 \text{ dyn.s/cm}^5$ ) vergeleken met de uitgangswaarde ( $p<0,05$ ). Echter, analyses achteraf toonden aan dat veranderingen van de uitgangswaarde in cardiopulmonale hemodynamische parameters voor de tadalafil 40 mg behandelgroep niet significant verschilden vergeleken met placebo.

### Langetermijnbehandeling

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

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

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

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

### Pediatrische patiënten

#### Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen

In totaal werden 35 pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar met PAH aanvullend behandeld in een onderzoek (H6D-MC-LVHV) van 2 termijnen (in aanvulling op de huidige endotheline-receptorantagonist van de patiënt) om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van tadalafil te beoordelen. In de dubbelblinde termijn van 6 maanden (termijn 1) kregen 17 patiënten tadalafil en 18 patiënten kregen placebo.

De dosering tadalafil werd toegediend op basis van het gewicht van de patiënt tijdens het screeningsbezoek. De meerderheid van de patiënten (25 [71,4%]) was  $\geq 40$  kg en kreeg 40 mg, en de overige patiënten (10 [28,6%]) wogen  $\geq 25$  kg tot < 40 kg en kregen 20 mg. Er waren 16 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten in dit onderzoek; de gemiddelde leeftijd voor de totale populatie was 14,2 jaar (variërend van 6,2 tot 17,9 jaar). Er waren geen patiënten met een leeftijd van < 6 jaar ingeschreven in het onderzoek. Oorzaken van pulmonale arteriële hypertensie waren overwegend IPAH (74,3%) en PAH geassocieerd met aanhoudende of terugkerende pulmonale hypertensie na herstel van een aangeboren systemische shunt die leidde tot een pulmonale shunt (25,7%). De meerderheid van de patiënten behoorde tot WHO functionele klasse II (80%).

Het primaire doel van termijn 1 was om de werkzaamheid van tadalafil te beoordelen in vergelijking met placebo bij het verbeteren van 6MWD (loopafstand in 6 minuten) vanaf baseline tot week 24, zoals beoordeeld bij patiënten  $\geq 6$  tot < 18 jaar die ontwikkelingsbekwaam waren om een 6-minuten loop (6MW)-test uit te voeren. Voor de primaire analyse (MMRM) was de LS



gemiddelde (standaardfout: SE) verandering van baseline tot 24 weken in 6MWD 60 meter (SE: 20,4) voor tadalafil en 37 meter (SE: 20,8) voor placebo.

Daarnaast werd bij pediatrie patiënten met een leeftijd van  $\geq 2$  jaar tot  $< 18$  jaar met PAH ook een blootstellingsrespons (ER, *exposure-response*) model gebruikt om de 6MWD te voorspellen. Dit was gebaseerd op de blootstelling van pediatrie patiënten na 20 of 40 mg dagelijkse doseringen die bepaald zijn met behulp van een populatiefarmacokinetisch model en een geaccepteerd ER-model voor volwassenen (H6D-MC-LVGY). Het model toonde gelijkheid van respons tussen de door het model voorspelde en de daadwerkelijk waargenomen 6MWD bij pediatrie patiënten met een leeftijd van 6 tot  $< 18$  jaar in het onderzoek H6D-MC-LVHV.

Er waren geen bevestigde gevallen van klinische verslechtering in beide behandelingsgroepen tijdens termijn 1. Het percentage patiënten met verbetering in functionele WHO-klasse van baseline tot week 24 was 40% in de tadalafilgroep vergeleken met 20% in de placebogroep. Daarnaast werd er ook een positieve trend van potentiële werkzaamheid waargenomen in de tadalafil groep in vergelijking met de placebogroep in metingen, zoals NT-Pro-BNP (behandelingsverschil: -127,4; 95%-BI; -247,05 tot -7,80), echocardiografische parameters (TAPSE: behandelingsverschil 0,43; 95%-BI; 0,14 tot 0,71; linkerventrikel EI-systolisch: behandelingsverschil -0,40; 95%-BI; -0,87 tot 0,07; linkerventrikel EI-diastolisch: behandelingsverschil -0,17; 95%-BI; -0,43 tot 0,09; 2 patiënten met gemelde pericardiale effusie uit de placebogroep en geen uit de tadalafil groep), en CGI-I (verbeterd in tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

#### Langetermijn extensiegegevens

In totaal gingen 32 patiënten uit het placebo-gecontroleerde onderzoek (H6D-MC-LVHV) de open-label extensietermijn van 2 jaar in (termijn 2), waarbij alle patiënten tadalafil kregen in de juiste gewichtscohort-gerelateerde dosering. Het primaire doel van termijn 2 was om de veiligheid van tadalafil op langetermijn te beoordelen.

In totaal hebben 26 patiënten de follow-up voltooid. Er zijn geen nieuwe veiligheidsmeldingen waargenomen gedurende deze periode. Vijf patiënten ervoeren klinische verslechtering; 1 had nieuwe syncope, 2 hadden een verhoging van de endotheel-receptorantagonist dosering, 1 had een toevoeging van nieuwe gelijktijdige therapie specifiek voor PAH en 1 was opgenomen in het ziekenhuis vanwege PAH-progressie. WHO-functionele klasse werd gehandhaafd of verbeterd bij de meeste patiënten aan het einde van termijn 2.

#### Farmacodynamische effecten bij kinderen met een leeftijd van $< 6$ jaar

Vanwege beperkte beschikbaarheid van farmacodynamische uitkomsten en het ontbreken van een geschikt en goedgekeurd klinisch eindpunt bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de werkzaamheid in deze populatie geëxtrapoleerd op basis van vergelijking van de blootstelling met die van de doseringen zoals die effectief zijn bij volwassenen.

De dosering en werkzaamheid van ADCIRCA zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.

#### Duchenne spierdystrofie

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 met een leeftijd 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 corticosteroïden krijgen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat tabletten en orale suspensie van ADCIRCA bio-equivalent zijn op basis van AUC ( $0-\infty$ ) in nuchtere toestand. De  $t_{max}$  van de orale suspensie is ongeveer 1 uur later dan die van de tabletten, maar het verschil werd niet als klinisch relevant beschouwd. Hoewel de tabletten met of zonder voedsel kunnen worden ingenomen, moet de orale suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt.

### Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt bereikt na een mediane tijd van 4 uur na toediening. Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat ADCIRCA-tabletten en orale suspensie bio-equivalent zijn gebaseerd op AUC ( $0-\infty$ ). De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil filmomhulde tabletten worden niet door voedsel beïnvloed, dus de ADCIRCA-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie van tadalafil orale suspensie is niet onderzocht; daarom moet tadalafil suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie. Voor kinderen werd tadalafil gedoseerd in klinische onderzoeken en postmarketingonderzoeken, waarbij er geen rekening is gehouden met voedsel zonder veiligheidsoverwegingen.

### 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 eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

## Biotransformatie

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

## Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16 uur bij gezonde vrijwilligers. Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de faeces (gemiddeld 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (gemiddeld 36% van de dosis).

## Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tadalafil (AUC) nam bij gezonde individuen over een doseringsbereik van 2,5 tot 20 mg proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 en 40 mg is een toename in blootstelling waargenomen die minder dan proportioneel is. Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg eenmaal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

## Populatiefarmacokinetiek

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

## Speciale patiëntengroepen

### Ouderen

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

### Nierfunctiestoornis

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de  $C_{max}$  41% hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

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

### Leverfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

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

### Patiënten met diabetes

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

### Ras

Farmacokinetische onderzoeken omvatten individuen en patiënten van verschillende etnische groepen en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd. Een dosisaanpassing is niet gerechtvaardigd.

### Geslacht

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

### Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens van 36 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot < 18 jaar met PAH had het lichaamsgewicht geen invloed op de klaring van tadalafil; de AUC-waarden bij alle pediatrische gewichtsgroepen zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten bij dezelfde dosering. Lichaamsgewicht bleek te voorspellen wat de piekblootstelling bij kinderen was; vanwege dit gewichtseffect is de dosering 20 mg per dag voor pediatrische patiënten  $\geq 2$  jaar en met een gewicht van < 40 kg, en zal de  $C_{max}$  naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van pediatriche patiënten  $\geq 40$  kg die 40 mg per dag innemen. De  $T_{max}$  van de tabletformulering werd geschat op ongeveer 4 uur en was onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De halfwaardetijd van tadalafil werd geschat op 13,6 tot 24,2 uur voor een bereik van 10 tot 80 kg in lichaamsgewicht en vertoonde geen klinisch relevante verschillen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken 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 1.000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen. Bij honden die dagelijks tadalafil kregen gedurende 6 tot 12 maanden met doses van 25 mg/kg/dag (en resulterend in ten minste een drie maal hogere blootstelling [spreiding 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden. Zie ook rubriek 5.1.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Croscarmellose natrium  
Hydroxypropylcellulose  
Microkristallijne cellulose  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Triacetin  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/PVC/PE/PCTFE doordrukstrips in verpakkingen van 28 en 56 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Nederland

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

EU/1/08/476/005-006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2008  
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 2 mg/ml orale suspensie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml orale suspensie bevat 2 mg tadalafil.

### Hulpstof met bekend effect

Elke ml orale suspensie bevat:

2,1 mg natriumbenzoaat (E211)

110,25 mg sorbitol (E420)

3,1 mg propyleenglycol (E1520)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Orale suspensie

Witte tot nagenoeg witte suspensie

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.

#### Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 jaar en ouder met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Dosering

##### Volwassenen

De aanbevolen dosering is 40 mg (twee filmomhulde tabletten van 20 mg) eenmaal per dag in te nemen.

### Pediatrische patiënten (2 jaar tot 17 jaar)

De aanbevolen eenmaal daagse doseringen gebaseerd op leeftijd en gewichtsklassen bij pediatrische patiënten worden hieronder weergegeven.

<b>Leeftijd en/of gewicht van de pediatrische patiënt</b>	<b>Aanbevolen dagelijkse dosering en doseringsschema</b>
Leeftijd $\geq$ 2 jaar Lichaamsgewicht $\geq$ 40 kg Lichaamsgewicht $<$ 40 kg	40 mg (twee tabletten van 20 mg*) eenmaal per dag 20 mg (één tablet van 20 mg of 10 ml orale suspensie (OS), 2 mg/ml tadalafil*) eenmaal per dag

\*Tabletten zijn beschikbaar voor patiënten die in staat zijn om tabletten door te slikken en die een dosis van 20 mg of 40 mg innemen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over de farmacokinetiek of werkzaamheid bij patiënten  $<$  2 jaar. De meest geschikte dosis ADCIRCA bij kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot  $<$  2 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt ADCIRCA niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

### Vertraagde dosis, vergeten dosis, of braken

Als de toediening van ADCIRCA vertraagd is, maar nog wel op dezelfde dag plaatsvindt, dan dient de dosis te worden ingenomen zonder aanpassingen in de daaropvolgende doseringsschema's. Patiënten dienen geen extra dosis in te nemen als een dosis is vergeten.

Patiënten moeten geen extra dosis innemen na braken.

### Speciale patiëntengroepen

#### Oudere patiënten

Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

#### Verminderde nierfunctie

##### *Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)*

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 20 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag, gebaseerd op de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)*

Bij patiënten  $<$  40 kg en met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 10 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag, gebaseerd op individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).



### Verminderde leverfunctie

*Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)*

Vanwege een beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan een startdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen.

*Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)*

Bij patiënten < 40 kg en met licht tot matig verminderde leverfunctie kan een startdosering van 10 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele beoordeling van voordelen en risico's te worden gedaan bij patiënten van alle leeftijden. Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### Pediatrische patiënten (< 2 jaar)

De dosering en werkzaamheid van ADCIRCA is bij kinderen met een leeftijd van < 2 jaar niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De orale suspensie dient minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag te worden gebruikt.

Voor instructies over voorbereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De voorgeschreven dosering ADCIRCA orale suspensie kan via een neus-maagsonde worden toegediend. Volg de instructies van de fabrikant van de neus-maagsonde om het geneesmiddel toe te dienen. Om een voldoende dosering te garanderen, moet de enterale voedingssonde na toediening van de orale suspensie worden doorgespoeld met ten minste 3 ml water of een 9 mg/ml (0,9%)-natriumchlorideoplossing voor infusie.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Acuut myocardinfarct gedurende de afgelopen 90 dagen.

Ernstige hypotensie (<90/50 mm Hg).

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

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Cardiovasculair aandoeningen

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

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

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

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

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

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

##### Visus

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

#### Nier- en leverfunctiestoornis

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

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

#### Priapisme en anatomische deformatie van de penis

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

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

#### Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

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

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

#### Behandeling van erectiestoornissen

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

### Prostacycline en zijn analogen

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, toegediend samen met prostacycline of zijn analogen is niet onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken. 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 rubriek 4.5 en 5.1).

### Hulpstoffen

#### Natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 2,1 mg benzoaatzout in elke ml orale suspensie.

#### Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 110,25 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

#### Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 3,1 mg propyleenglycol per ml.

#### Natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op tadalafil

#### Cytochroom P450-remmers

##### *Azol-antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol)*

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

##### *Protease-remmers (bijvoorbeeld ritonavir)*

Ritonavir (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 zonder een verandering van de  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de  $C_{max}$  met 30%.

### Cytochroom P450-inductoren

#### *Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)*

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

#### *Antimicrobiële middelen (bijvoorbeeld rifampicine)*

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

### Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

#### Nitraten

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

#### Antihypertensiva (waaronder calciumantagonisten)

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

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

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

### Riociguat

Preklinische onderzoeken toonden een additief systemisch bloeddrukverlagende effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de onderzochte 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).

### CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theophylline)

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

### CYP2C9-substraten (bijvoorbeeld R-warfarine)

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

### Acetylsalicylzuur

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

### P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)

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

### Orale contraceptiva

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de  $C_{max}$  met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

### Terbutaline

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

### Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien. Tadalafil (20 mg) versterkte de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

## Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse, zijn de schattingen van de schijnbare klaring (Cl/F) en het effect van bosentan op Cl/F bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met PAH. Er is geen dosisaanpassing nodig voor tadalafil voor gebruik met bosentan.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van tadalafil in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. ADCIRCA dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op stoornis van de vruchtbaarheid. Twee achtereenvolgende klinische onderzoeken suggereren dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, hoewel bij sommige mannen een afname van de spermaconcentratie werd gezien (zie rubriek 5.1 en 5.3).

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

ADCIRCA 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 ADCIRCA reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In de belangrijke placebogecontroleerde studie met ADCIRCA voor de behandeling van PAH, werden in totaal 323 patiënten behandeld met ADCIRCA 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 (ADCIRCA 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.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens het placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met PAH behandeld met ADCIRCA. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken 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 bepaald kan worden uit de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld met een frequentie gebaseerd op de klinische onderzoeksgegevens van de belangrijkste placebogecontroleerde studie van ADCIRCA.

Frequentieberekening: 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).

<b>Systeem/ Orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend<sup>1</sup></b>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheidsreacties <sup>5</sup>			Angio-oedeem
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>6</sup>	Syncope, Migraine <sup>5</sup>	Toevallen <sup>5</sup> , Voorbijgaande amnesie <sup>5</sup>		Beroerte <sup>2</sup> (waaronder bloedingen)
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zien			Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsvelddefect, Centrale sereuze chorioretinopathie
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
<b>Hartaandoeningen</b>		Palpataties <sup>2,5</sup>	Plotselinge hartdood <sup>2,5</sup> , Tachycardie <sup>2,5</sup>		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct <sup>2</sup>
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>	Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en</b>	Nasofaryngitis (waaronder	Epistaxis			



<b>Systeem/ Orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend<sup>1</sup></b>
<b>mediastinum- aandoeningen</b>	neuscongestie, sinuscongestie en rhinitis)				
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/ onaangenaam gevoel in de buik) <sup>3</sup>	Braken, Gastro- oesofageale reflux			
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Huiduitslag	Urticaria <sup>5</sup> , Hyperhidrose (transpireren) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson- syndroom, Exfoliatieve dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>	Myalgie, Rugpijn, Pijn in de extremiteten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>			Hematurie		
<b>Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen</b>		Toegenomen uterusbloeding <sup>4</sup>	Priapisme <sup>5</sup> Bloeding van de penis, hemospermie		Langdurige erecties
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</b>		Gezichtsoedeem, Pijn op de borst <sup>2</sup>			

(1) Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen. Deze gegevens komen voort uit klinische onderzoeken en de meldingen na het beschikbaar komen van tadalafil voor patiënten.

(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 menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.

(5) De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van ADCIRCA.

(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.

#### Pediatrische patiënten

In totaal werden 51 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2,5 tot 17 jaar met PAH behandeld met tadalafil in klinische onderzoeken (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In totaal werden 391 pediatrische patiënten met PAH, van pasgeboren tot < 18 jaar, behandeld met tadalafil in een observationeel postmarketingonderzoek (H6D-JE-TD01). Na toediening van tadalafil waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vanwege de verschillen in onderzoeksopzet, steekproefomvang, geslacht, leeftijdsbereik en doseringen, worden de veiligheidsbevindingen van deze onderzoeken hieronder afzonderlijk beschreven.

#### Placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVHV)

In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 35 patiënten met een leeftijd van 6,2 tot 17,9 jaar (gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar) met PAH, werden gedurende 24 weken in totaal 17 patiënten eenmaal daags behandeld met ADCIRCA 20 mg (cohort met middelzwaar gewicht,  $\geq 25$  kg tot < 40 kg) of 40 mg (cohort met zwaar gewicht,  $\geq 40$  kg) en 18 patiënten werden behandeld met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen, die voorkomen bij  $\geq 2$  patiënten die met tadalafil werden behandeld, waren hoofdpijn (29,4%), infectie van de bovenste luchtwegen en griep (beide 17,6%), en artralgie en epistaxis (beide 11,8%). Er werden geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen gemeld. Van de 35 pediatrische patiënten behandeld in het kortetermijn placebo-gecontroleerd onderzoek, gingen 32 over in de 24 maanden durende langetermijn open-label extensiestudie en 26 patiënten hebben de follow-up afgerond. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

#### Ongecontroleerd farmacokinetisch onderzoek bij pediatriche patiënten (H6D-MC-LVIG)

In een pediatrich oplopend doseerschema onderzoek met meerdere stappen, kregen 19 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar [spreiding 2,5 - 17 jaar] eenmaal daags ADCIRCA, voor een open-label behandelingsduur van 10 weken (termijn 1) en voor nog eens 24 maanden in een extensiestudie (termijn 2). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 8 patiënten (42,1%). Dit waren pulmonale hypertensie (21,0%), virale infectie (10,5%), en hartfalen, gastritis, pyrexie, diabetes mellitus type 1, koortsstuipen, presyncope, convulsies en ovariumcyste (beide 5,3%). Bij geen enkele patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden gemeld bij 18 patiënten (94,7%) en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (komen voor bij  $\geq 5$  patiënten), waren hoofdpijn, pyrexie, virale infectie van de bovenste luchtwegen en braken. Er werden twee sterfgevallen gemeld.

### Postmarketingonderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-JE-TD01)

Veiligheidsgegevens werden verzameld tijdens een observationeel postmarketingonderzoek met 391 pediatrische patiënten met PAH (maximale observatietermijn van 2 jaar) in Japan. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het onderzoek was  $5,7 \pm 5,3$  jaar, waaronder 79 patiënten met een leeftijd van < 1 jaar, 41 met een leeftijd van 1 tot < 2 jaar, 122 met een leeftijd van 2 tot 6 jaar, 110 met een leeftijd van 7 tot 14 jaar en 39 met een leeftijd van 15 tot 17 jaar.

Bijwerkingen werden gemeld bij 123 patiënten (31,5%). De incidentie van bijwerkingen ( $\geq 5$  patiënten) waren pulmonale hypertensie (3,6%), hoofdpijn (2,8%), hartfalen en verminderd aantal bloedplaatjes (beide 2,0%), epistaxis en infectie van de bovenste luchtwegen (beide 1,8%), bronchitis, diarree en abnormale leverfunctie (beide 1,5%), en gastro-enteritis, gastro-enteropathie met eiwitverlies en verhoogde aspartaataminotransferase (beide 1,3%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 12,0% ( $\geq 3$  patiënten), waaronder pulmonale hypertensie (3,6%), hartfalen (1,5%) en longontsteking (0,8%). Zestien sterfgevallen (4,1%) zijn gemeld, waarvan geen enkele gerelateerd was aan tadalafil.

### 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Tadalafil is een krachtige en selectieve remmer van PDE5, het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatvoorziening. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

## Farmacodynamische effecten

*In vitro*-studies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve remmer is van PDE5. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, skeletspieren, bloedplaatjes, nier, long en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, hersenen, bloedvaten, lever, en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen*

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 collageen 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 tevoren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95%-BI: 15,2, 50,3). De verbetering in loopafstand was duidelijk vanaf 8 weken behandeling. Significante verbetering ( $p<0,01$ ) in de 6MWD werd aangetoond in week 12, toen de patiënten gevraagd werd het innemen van studiemedicatie uit te stellen teneinde de laagste concentratie werkzame stof te beschouwen. In het algemeen waren de resultaten in de subgroepen consistent naar leeftijd, geslacht, PAH-etiologie en baseline WHO functionele klasse en 6MWD. De voor placebo aangepaste mediane toename in 6MWD was 17 meter ( $p=0,09$ ; 95%-BI: -7,1, 43,0; van te voeren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95%-BI: -2,4, 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen toegevoegd aan de hen tegelijkertijd toegediende bosentan ( $n=39$ ) en was 39 meter ( $p<0,01$ , 95%-BI: 13,0,

66,0; van te voren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode)(gemiddeld 44 meter, 95%-BI: 19,7, 69,0) bij die patiënten die alleen 40 mg tadalafil kregen (n=37).

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

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

Cardiopulmonale hemodynamica werd uitgevoerd bij 93 patiënten. Tadalafil 40 mg verhoogde het hartminuutvolume (0,6 l/min) en verminderde de pulmonale arteriële bloeddruk (-4,3 mm Hg) en pulmonale vasculaire resistentie (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) vergeleken met de uitgangswaarde (p<0,05). Echter, analyses achteraf toonden aan dat veranderingen van de uitgangswaarde in cardiopulmonale hemodynamische parameters voor de tadalafil 40 mg behandelgroep niet significant verschilden vergeleken met placebo.

#### Langetermijnbehandeling

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

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

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

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

## Pediatrische patiënten

### Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen

In totaal werden 35 pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar met PAH aanvullend behandeld in een onderzoek (H6D-MC-LVHV) van 2 termijnen (in aanvulling op de huidige endotheline-receptorantagonist van de patiënt) om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van tadalafil te beoordelen. In de dubbelblinde termijn van 6 maanden (termijn 1) kregen 17 patiënten tadalafil en 18 patiënten kregen placebo.

De dosering tadalafil werd toegediend op basis van het gewicht van de patiënt tijdens het screeningsbezoek. De meerderheid van de patiënten (25 [71,4%]) was  $\geq 40$  kg en kreeg 40 mg, en de overige patiënten (10 [28,6%]) wogen  $\geq 25$  kg tot < 40 kg en kregen 20 mg. Er waren 16 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten in dit onderzoek; de gemiddelde leeftijd voor de totale populatie was 14,2 jaar (variërend van 6,2 tot 17,9 jaar). Er waren geen patiënten met een leeftijd van < 6 jaar ingeschreven in het onderzoek. Oorzaken van pulmonale arteriële hypertensie waren overwegend IPAH (74,3%) en PAH geassocieerd met aanhoudende of terugkerende pulmonale hypertensie na herstel van een aangeboren systemische die leidde tot een pulmonale shunt (25,7%). De meerderheid van de patiënten behoorde tot WHO functionele klasse II (80%).

Het primaire doel van termijn 1 was om de werkzaamheid van tadalafil te beoordelen in vergelijking met placebo bij het verbeteren van 6MWD (loopafstand in 6 minuten) vanaf baseline tot week 24, zoals beoordeeld bij patiënten  $\geq 6$  tot < 18 jaar die ontwikkelingsbekwaam waren om een 6-minuten loop (6MW)-test uit te voeren. Voor de primaire analyse (MMRM) was de LS gemiddelde (standaardfout: SE) verandering van baseline tot 24 weken in 6MWD 60 meter (SE: 20,4) voor tadalafil en 37 meter (SE: 20,8) voor placebo.

Daarnaast werd bij pediatrische patiënten met een leeftijd van  $\geq 2$  tot < 18 jaar met PAH ook een blootstellingsrespons (ER, *exposure-response*) model gebruikt om de 6MWD te voorspellen. Dit was gebaseerd op de blootstelling van pediatrische patiënten na 20 of 40 mg dagelijkse doseringen die bepaald zijn met behulp van een populatiefarmacokinetisch model en een geaccepteerd ER-model voor volwassenen (H6D-MC-LVGY). Het model toonde gelijkheid van respons tussen de door het model voorspelde en de daadwerkelijk waargenomen 6MWD bij pediatriche patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar in het onderzoek H6D-MC-LVHV.

Er waren geen bevestigde gevallen van klinische verslechtering in beide behandelingsgroepen tijdens termijn 1. Het percentage patiënten met verbetering in functionele WHO-klasse van baseline tot week 24 was 40% in de tadalafilgroep vergeleken met 20% in de placebogroep. Daarnaast werd er ook een positieve trend van potentiële werkzaamheid waargenomen in de tadalafil groep in vergelijking met de placebogroep in metingen, zoals NT-Pro-BNP (behandelingsverschil: -127,4; 95%-BI; -247,05 tot -7,80), echocardiografische parameters (TAPSE: behandelingsverschil 0,43; 95%-BI; 0,14 tot 0,71; linkerventrikel EI-systolisch: behandelingsverschil -0,40; 95%-BI; -0,87 tot 0,07; linkerventrikel EI-diastolisch: behandelingsverschil -0,17; 95%-BI; -0,43 tot 0,09; 2 patiënten met gemelde pericardiale effusie uit de placebogroep en geen uit de tadalafil groep), en CGI-I (verbeterd in tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

### Langetermijn extensiegegevens

In totaal gingen 32 patiënten uit het placebo-gecontroleerde onderzoek (H6D-MC-LVHV) de open-label extensietermijn van 2 jaar in (termijn 2), waarbij alle patiënten tadalafil kregen in de juiste gewichtscohort-gerelateerde dosering. Het primaire doel van termijn 2 was om de veiligheid van tadalafil op langetermijn te beoordelen.

In totaal hebben 26 patiënten de follow-up voltooid. Er zijn geen nieuwe veiligheidsmeldingen waargenomen gedurende deze periode. Vijf patiënten ervoeren klinische verslechtering; 1 had nieuwe syncope, 2 hadden een verhoging van de endotheel-receptorantagonist dosering, 1 had een toevoeging van nieuwe gelijktijdige therapie specifiek voor PAH en 1 was opgenomen in het ziekenhuis vanwege PAH-progressie. WHO-functionele klasse werd gehandhaafd of verbeterd bij de meeste patiënten aan het einde van termijn 2.

### Farmacodynamische effecten bij kinderen met een leeftijd van < 6 jaar

Vanwege beperkte beschikbaarheid van farmacodynamische uitkomsten en het ontbreken van een geschikt en goedgekeurd klinisch eindpunt bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de werkzaamheid in deze populatie geëxtrapoleerd op basis van vergelijking van de blootstelling met die van de doseringen zoals die effectief zijn bij volwassenen.

De dosering en werkzaamheid van ADCIRCA zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.

### Duchenne spierdystrofie

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 met een leeftijd 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.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat tabletten en orale suspensie van ADCIRCA bio-equivalent zijn op basis van AUC (0-∞) in nuchtere toestand. De  $t_{max}$  van de orale suspensie is ongeveer 1 uur later dan die van de tabletten, maar het verschil werd niet als klinisch relevant beschouwd. Hoewel de tabletten met of zonder voedsel kunnen worden ingenomen, moet de orale suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt.

### Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt bereikt na een mediane tijd van 4 uur na

toediening. Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat ADCIRCA-tabletten en orale suspensie bio-equivalent zijn gebaseerd op AUC (0-∞). De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil filmomhulde tabletten worden niet door voedsel beïnvloed, dus de ADCIRCA-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. Het effect van voedsel op de snelheid en mate van absorptie van tadalafil orale suspensie is niet onderzocht; daarom moet tadalafil suspensie minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag worden gebruikt. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie. Voor kinderen werd tadalafil gedoseerd in klinische onderzoeken en postmarketingonderzoeken, waarbij er geen rekening is gehouden met voedsel zonder veiligheidsoverwegingen.

### 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 eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16 uur bij gezonde vrijwilligers. Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de faeces (gemiddeld 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (gemiddeld 36% van de dosis).

### Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tadalafil (AUC) nam bij gezonde individuen over een doseringsbereik van 2,5 tot 20 mg proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 en 40 mg is een toename in blootstelling waargenomen die minder dan proportioneel is. Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg eenmaal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

### Populatiefarmacokinetiek

Bij patiënten met pulmonale hypertensie die niet gelijktijdig bosentan kregen, was de gemiddelde blootstelling aan tadalafil bij steady state na 40 mg 26% hoger vergeleken met die van gezonde vrijwilligers. Er waren geen klinisch relevante verschillen in  $C_{max}$  vergeleken met gezonde



vrijwilligers. De resultaten duiden op een lagere klaring van tadalafil bij patiënten met pulmonale hypertensie vergeleken met gezonde vrijwilligers.

### Speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

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

#### Nierfunctiestoornis

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de  $C_{max}$  41% hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

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

#### Leverfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

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

#### Patiënten met diabetes

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

#### Ras

Farmacokinetische onderzoeken omvatten individuen en patiënten van verschillende etnische groepen en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd. Een dosisaanpassing is niet gerechtvaardigd.

### Geslacht

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

### Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens van 36 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot < 18 jaar met PAH had het lichaamsgewicht geen invloed op de klaring van tadalafil; de AUC-waarden bij alle pediatriese gewichtsgroepen zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten bij dezelfde dosering. Lichaamsgewicht bleek te voorspellen wat de piekblootstelling bij kinderen was; vanwege dit gewichtseffect is de dosering 20 mg per dag voor pediatriese patiënten  $\geq 2$  jaar en met een gewicht van < 40 kg, en zal de  $C_{\max}$  naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van pediatriese patiënten  $\geq 40$  kg die 40 mg per dag innemen. De  $T_{\max}$  van de tabletformulering werd geschat op ongeveer 4 uur en was onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De halfwaardetijd van tadalafil werd geschat op 13,6 tot 24,2 uur voor een bereik van 10 tot 80 kg in lichaamsgewicht en vertoonde geen klinisch relevante verschillen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken 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 1.000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen. Bij honden die dagelijks tadalafil kregen gedurende 6 tot 12 maanden met doses van 25 mg/kg/dag (en resulterend in ten minste een drie maal hogere blootstelling [spreiding 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden. Zie ook rubriek 5.1.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Xanthaangom  
Microkristallijne cellulose  
Carmellosenatrium  
Citraenzuur  
Natriumcitraat  
Natriumbenzoaat (E211)  
Silicumdioxide, colloïdaal watervrij  
Vloeibare sorbitol (E420) (kristalliserend)  
Polysorbaat 80  
Sucralose

Simethiconemulsie, 30% (bevat simethicon, methylcellulose, sorbinezuur, gezuiverd water)  
Kunstmatige kersensmaak (bevat propyleenglycol (E1520))  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na eerste opening van de fles: 110 dagen

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaar de fles rechtop. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van polyethyleentereftalaat (PET) met een verwijderbare verzegeling en een kindveilige sluiting van polypropyleen (PP) met 220 ml orale suspensie, in een doos.

Elke doos bevat één fles en een spuit van 10 ml van polyethyleen met lage dichtheid (LDPE) met maatverdeling van 1 ml en een indruk-flesadapter van LDPE.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Vorbereiding: de indruk-flesadapter (PIBA) die in de productverpakking wordt geleverd, moet vóór het eerste gebruik stevig in de hals van de fles worden gestoken en op zijn plaats blijven voor de duur van het gebruik van de fles. Schud de fles goed gedurende minstens 10 seconden vóór elk gebruik. Schud opnieuw als de fles langer dan 15 minuten heeft gestaan. De doseerspuit moet in de PIBA worden gestoken en de dosering moet uit de omgekeerde fles worden getrokken, waarbij de ml-markering wordt uitgelijnd met de onderkant van de flens. De dop moet na elk gebruik worden vervangen. Spoel de spuit door water in een beker te doen en de spuit met water te vullen en het water eruit te duwen.

Doseringsherstel van tadalafil werd bereikt met nasogastrische (NG) buizen gemaakt van silicone en polyurethaan met een lengte van 60 cm en een sondemaat van 8 Fr. Om een voldoende dosering te garanderen, moet de neus-maagsonde na toediening van de orale suspensie worden doorgespoeld met ten minste 3 ml water of een 9 mg/ml (0,9%)-natriumchlorideoplossing voor infusie.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Nederland

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

EU/1/08/476/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 oktober 2008  
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lilly SA  
Avenida de la Industria No 30  
28108 Alcobendas (Madrid)  
Spanje

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD –  
FILMOMHULDE TABLETTEN**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 20 mg filmomhulde tabletten  
tadalafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

lactose

Zie bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Nederland

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

EU/1/08/476/005-006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ADCIRCA 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 20 mg tabletten  
tadalafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD –  
ORALE SUSPENSIE**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 2 mg/ml orale suspensie  
tadalafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml orale suspensie bevat 2 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumbenzoaat (E211), vloeibare sorbitol (E420) (kristalliserend), propyleenglycol (E1520). Zie  
bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

orale suspensie.

220 ml

Elke doos bevat één fles, één spuit, en één indruk-flesadapter.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vóór elk gebruik de fles minstens 10 seconden goed schudden om de suspensie goed te mengen.

Schud opnieuw als de fles langer dan 15 minuten heeft gestaan.

Eenmaal per dag.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening: binnen 110 dagen gebruiken. Datum van opening: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles rechtop bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Nederland

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

EU/1/08/476/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD – ORALE SUSPENSIE**

**FLESETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADCIRCA 2 mg/ml orale suspensie  
tadalafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml orale suspensie bevat 2 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

natriumbenzoaat (E211), vloeibare sorbitol (E420) (kristalliserend), propyleenglycol (E1520). Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Orale suspensie  
220 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Vóór gebruik 10 seconden goed schudden.  
Eenmaal per dag.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na eerste opening: binnen 110 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles rechtop bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht  
Nederland

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

EU/1/08/476/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **ADCIRCA 20 mg filmomhulde tabletten** tadalafil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ADCIRCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ADCIRCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

ADCIRCA bevat de werkzame stof tadalafil.

ADCIRCA is bestemd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen van 2 jaar en ouder.

Het behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers worden genoemd, die werkzaam zijn door de bloedvaten rond uw longen te helpen ontspannen, waardoor de bloedstroom in uw longen wordt verbeterd. Het resultaat hiervan is een verbeterd vermogen om lichamelijke inspanning te verrichten.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt nitraat in een of andere vorm, zoals amylnitriet, dat gebruikt wordt bij de behandeling van pijn op de borst. Er is aangetoond dat ADCIRCA de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U hebt ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad – een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog” (niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden, NAION).
- U hebt in de afgelopen 3 maanden een hartaanval gehad.
- U hebt een lage bloeddruk.

- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals ADCIRCA, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Informeer uw arts voordat u de tabletten inneemt, als u:

- enige vorm van hartproblemen heeft anders dan uw pulmonale hypertensie,
- problemen met uw bloeddruk heeft,
- een erfelijke oogziekte heeft,
- een afwijking van de rode bloedcellen heeft (sikkelcelanemie),
- beenmergkanker heeft (multipel myeloom),
- bloedcelkanker heeft (leukemie),
- welke misvorming van uw penis dan ook heeft of ongewilde of aanhoudende erecties die langer dan 4 uur duren,
- een ernstig leverprobleem heeft,
- een ernstig nierprobleem heeft.

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u ADCIRCA gebruikt, stop dan met het gebruik van ADCIRCA en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies is na het gebruik van tadalafil bij een aantal patiënten waargenomen. Hoewel het niet bekend is of deze gevallen direct aan tadalafil te wijten zijn, moet u contact opnemen met uw arts zodra u plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies opmerkt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

ADCIRCA wordt niet aanbevolen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat dit niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast ADCIRCA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem deze tabletten NIET in als u al nitraten gebruikt.

Sommige geneesmiddelen kunnen door ADCIRCA beïnvloed worden of zij kunnen de werking van ADCIRCA beïnvloeden. Vertel uw arts of apotheker als u het volgende reeds gebruikt:

- bosentan (een andere behandeling voor pulmonale arteriële hypertensie),
- nitraten (voor pijn op de borst),
- alfablokkers gebruikt om hoge bloeddruk of prostaatproblemen te behandelen,
- riociguat,
- rifampicine (om bacteriële infecties te behandelen),
- ketoconazol tabletten (om schimmelinfecties te behandelen),
- ritonavir (voor HIV behandeling),
- tabletten voor erectiestoornissen (PDE5-remmers).

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u ADCIRCA heeft ingenomen of van plan bent dat in te nemen, vermijd dan overmatig drinken (meer dan 5 glazen alcohol), omdat dit de kans op duizeligheid bij het opstaan verhoogt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik geen ADCIRCA als u zwanger bent, tenzij dat strikt noodzakelijk is en u dit heeft besproken met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u deze tabletten gebruikt, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel bij de mens in de borstvoeding opgenomen wordt. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Bij behandeling van honden is gebleken dat zij een verminderde hoeveelheid sperma in de zaadballen ontwikkelen. Bij enkele mannen is een vermindering van het sperma waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten tot onvruchtbaarheid leiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op dit geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

### **ADCIRCA bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **ADCIRCA bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

ADCIRCA wordt geleverd als tablet van 20 mg. Slik de tablet(ten) in hun geheel door met water. De tablet(ten) kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen

**De gebruikelijke dosering** is twee 20 mg tabletten eenmaal daags. U dient beide tabletten tegelijkertijd, achter elkaar in te nemen. Als u lichte of matige lever- of nierproblemen heeft, kan uw arts u adviseren om slechts één 20 mg tablet per dag in te nemen.

Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen (van 2 jaar en ouder) met een gewicht van ten minste 40 kg

De aanbevolen dosering is eenmaal daags twee tabletten van 20 mg. Beide tabletten moeten tegelijkertijd worden ingenomen, achter elkaar. Als u een lichte of matige lever- of nieraandoening heeft, kan uw arts u adviseren om slechts één tablet van 20 mg per dag in te nemen.

Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen (van 2 jaar en ouder) die minder dan 40 kg wegen

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet van 20 mg. Als u een lichte of matige lever- of nieraandoening heeft, kan uw arts u adviseren om eenmaal daags 10 mg in te nemen.

Andere vorm(en) van dit geneesmiddel kunnen beter geschikt zijn voor kinderen; neem contact op met uw arts of apotheker.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het uw arts of ga direct naar een ziekenhuis als u of iemand anders meer tabletten inneemt dan zou moeten. Neem het geneesmiddel of de verpakking met u mee. Het kan zijn dat u een van de bijwerkingen krijgt die in rubriek 4 staan.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem uw dosis in zodra u daaraan denkt als dat binnen de 8 uur is waarin u uw dosering had moeten nemen. Neem GEEN dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van uw tabletten, tenzij uw arts anders adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

**Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het gebruik van dit middel en zoek direct medische hulp:**

- allergische reacties waaronder huiduitslag (komt vaak voor).
- pijn op de borst – gebruik geen nitraten, maar roep onmiddellijk medische hulp in (komt vaak voor).
- priapisme, een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie na gebruik van ADCIRCA (komt soms voor). Als u een dergelijke erectie hebt die 4 uur lang onophoudelijk voortduurt, moet u direct contact opnemen met een arts.
- plotseling verlies van het zicht (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

De volgende bijwerkingen zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die ADCIRCA gebruiken (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen): hoofdpijn, blozen, verstopte neus, verstopte bijholte, misselijkheid, spijsverteringsstoornis (waaronder buikpijn of onaangenaam gevoel in de buik), spierpijn, rugpijn en pijn in de armen en benen (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen).

Andere gemelde bijwerkingen:

**Vaak** (komen voor bij 1 op de 10 mensen)

- Wazig zien, lage bloeddruk, neusbloeding, braken, toename van of abnormale vaginale bloeding, zwelling van het gezicht, zuurbranden, migraine, onregelmatige hartslag en flauwvallen.

**Soms** (komen voor bij 1 op de 100 mensen)

- Stuipen, voorbijgaand geheugenverlies, uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), overmatig zweten, bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en/of in de urine, hoge bloeddruk, snelle hartslag, plotselinge hartdood en oorsuizen.

**PDE5-remmers** worden ook gebruikt voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen.

Enkele bijwerkingen zijn zelden gemeld:

- Gedeeltelijke, tijdelijke of permanente afname of verlies van zicht in een of beide ogen en een ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht of de keel veroorzaakt. Plotselinge afname of verlies van gehoor is ook gemeld.

Enkele bijwerkingen zijn gemeld bij mannen die tadalafil gebruikten voor de behandeling van erectiestoornissen. Deze bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken voor pulmonale arteriële hypertensie en de frequentie ervan is daarom niet bekend:

- Zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, hartaanval en beroerte.

Sommige andere bijwerkingen die zelden voorkwamen bij mannen die tadalafil gebruikten en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:

- Vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

De meeste van de mannen, maar niet alle, van wie een snelle hartslag, onregelmatige hartslag, hartaanval, beroerte en plotselinge hartdood werd gemeld, hadden al hartproblemen voordat ze tadalafil innamen. Het is niet mogelijk vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met tadalafil.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellose, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, zie rubriek 2 “ADCIRCA bevat lactose” en “ADCIRCA bevat natrium”.

Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, triacetin, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), talk.

### **Hoe ziet ADCIRCA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ADCIRCA 20 mg wordt geleverd als oranje filmomhulde tabletten (tabletten). Ze zijn amandelvormig en aan één zijde gemerkt met “4467”.

ADCIRCA 20 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen die 28 of 56 tabletten bevatten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

Fabrikant: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanje.

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: + 370 (5) 2649600

#### **България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел.: + 359 2 491 41 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

#### **Česká republika**

ELI Lilly ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100



**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: + 45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 372 6817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67364000

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31(0) 30 6025800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **ADCIRCA 2 mg/ml orale suspensie tadalafil**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is ADCIRCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is ADCIRCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

ADCIRCA bevat de werkzame stof tadalafil.

ADCIRCA is bestemd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen van 2 jaar en ouder. De orale suspensie is bedoeld voor kinderen die niet in staat zijn om tabletten door te slikken en die een dosering van 20 mg nodig hebben.

Het behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers worden genoemd, die werkzaam zijn door de bloedvaten rond uw longen te helpen ontspannen, waardoor de bloedstroom in uw longen wordt verbeterd. Het resultaat hiervan is een verbeterd vermogen om lichamelijke inspanning te verrichten.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt nitraat in een of andere vorm, zoals amylnitriet, dat gebruikt wordt bij de behandeling van pijn op de borst. Er is aangetoond dat ADCIRCA de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U hebt ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad – een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog” (niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden, NAION).

- U hebt in de afgelopen 3 maanden een hartaanval gehad.
- U hebt een lage bloeddruk.
- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals ADCIRCA, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Informeer uw arts voordat u dit middel inneemt, als u:

- enige vorm van hartproblemen heeft anders dan uw pulmonale hypertensie,
- problemen met uw bloeddruk heeft,
- een erfelijke oogziekte heeft,
- een afwijking van de rode bloedcellen heeft (sikkelcelanemie),
- beenmergkanker heeft (multipel myeloom),
- bloedcelkanker heeft (leukemie),
- welke misvorming van uw penis dan ook heeft of ongewilde of aanhoudende erecties die langer dan 4 uur duren,
- een ernstig leverprobleem heeft,
- een ernstig nierprobleem heeft.

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u ADCIRCA gebruikt, stop dan met het gebruik van ADCIRCA en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies is na het gebruik van tadalafil bij een aantal patiënten waargenomen. Hoewel het niet bekend is of deze gevallen direct aan tadalafil te wijten zijn, moet u contact opnemen met uw arts zodra u plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies opmerkt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

ADCIRCA wordt niet aanbevolen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen jonger dan 2 jaar, omdat dit niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast ADCIRCA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem deze orale suspensie NIET in als u al nitraten gebruikt.

Sommige geneesmiddelen kunnen door ADCIRCA beïnvloed worden of zij kunnen de werking van ADCIRCA beïnvloeden. Vertel uw arts of apotheker als u het volgende reeds gebruikt:

- bosentan (een andere behandeling voor pulmonale arteriële hypertensie),
- nitraten (voor pijn op de borst),
- alfablokkers gebruikt om hoge bloeddruk of prostaatproblemen te behandelen,
- riociguat,
- rifampicine (om bacteriële infecties te behandelen),
- ketoconazol tabletten (om schimmelinfecties te behandelen),

- ritonavir (voor HIV behandeling),
- tabletten voor erectiestoornissen (PDE5-remmers).

### **Waarop moet u letten met alcohol?**

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u ADCIRCA heeft ingenomen of van plan bent dat in te nemen, vermijd dan overmatig drinken (meer dan 5 glazen alcohol), omdat dit de kans op duizeligheid bij het opstaan verhoogt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik geen ADCIRCA als u zwanger bent, tenzij dat strikt noodzakelijk is en u dit heeft besproken met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u de orale suspensie gebruikt, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel bij de mens in de borstvoeding opgenomen wordt. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Bij behandeling van honden is gebleken dat zij een verminderde hoeveelheid sperma in de zaadballen ontwikkelen. Bij enkele mannen is een vermindering van het sperma waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten tot onvruchtbaarheid leiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er is melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op dit geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

### **ADCIRCA bevat natriumbenzoaat (E211)**

Dit geneesmiddel bevat 2,1 mg benzoaatzout in elke ml.

### **ADCIRCA bevat sorbitol (E420)**

Dit geneesmiddel bevat 110,25 mg sorbitol per ml. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken, neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.

### **ADCIRCA bevat propyleenglycol (E1520)**

Dit geneesmiddel bevat 3,1 mg propyleenglycol per ml.

### **ADCIRCA bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

ADCIRCA orale suspensie wordt geleverd in een fles. Dit maakt deel uit van een verpakking die ook een doseerhulpmiddel bevat met een spuit met 10 ml inhoud voor gebruik via de mond (orale

spuit), gemarkeerd in stappen van 1 ml en een indruk-flesadapter. Instructies voor het gebruik van de adapter en de spuit vindt u in de gebruiksaanwijzing die in de doos zit.

De aanbevolen dosering is 10 ml orale suspensie eenmaal per dag voor kinderen van 2 jaar en ouder die minder dan 40 kg wegen.

Als u een lichte of matige lever- of nieraandoening heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven.

De orale suspensie dient minstens 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd op een lege maag te worden gebruikt.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het uw arts of ga direct naar een ziekenhuis als u of iemand anders meer suspensie inneemt dan zou moeten. Neem de fles van het geneesmiddel met u mee. Het kan zijn dat u een van de bijwerkingen krijgt die in rubriek 4 staan.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem uw dosis in zodra u daaraan denkt als dat binnen de 8 uur is waarin u uw dosering had moeten nemen. Neem GEEN dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel, tenzij uw arts anders adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

#### **Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het gebruik van dit middel en zoek direct medische hulp:**

- allergische reacties waaronder huiduitslag (komt vaak voor).
- pijn op de borst – gebruik geen nitraten, maar roep onmiddellijk medische hulp in (komt vaak voor).
- priapisme, een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie na gebruik van ADCIRCA (komt soms voor). Als u een dergelijke erectie hebt die 4 uur lang onophoudelijk voortduurt, moet u direct contact opnemen met een arts.
- plotseling verlies van het zicht (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

De volgende bijwerkingen zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die ADCIRCA gebruiken (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen): hoofdpijn, blozen, verstopte neus, verstopte bijholte, misselijkheid, spijsverteringsstoornis (waaronder buikpijn of onaangenaam gevoel in de buik), spierpijn, rugpijn en pijn in de armen en benen (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen).

Andere gemelde bijwerkingen:

**Vaak** (komen voor bij 1 op de 10 mensen)

- Wazig zien, lage bloeddruk, neusbloeding, braken, toename van of abnormale vaginale bloeding, zwelling van het gezicht, zuurbranden, migraine, onregelmatige hartslag en flauwvallen.

**Soms** (komen voor bij 1 op de 100 mensen)

- Stuipen, voorbijgaand geheugenverlies, uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), overmatig zweten, bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en/of in de urine, hoge bloeddruk, snelle hartslag, plotselinge hartdood en oorsuizen.

**PDE5-remmers** worden ook gebruikt voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen.

Enkele bijwerkingen zijn zelden gemeld:

- Gedeeltelijke, tijdelijke of permanente afname of verlies van zicht in een of beide ogen en een ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht of de keel veroorzaakt. Plotselinge afname of verlies van gehoor is ook gemeld.

Enkele bijwerkingen zijn gemeld bij mannen die tadalafil gebruikten voor de behandeling van erectiestoornissen. Deze bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken voor pulmonale arteriële hypertensie en de frequentie ervan is daarom niet bekend:

- Zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, hartaanval en beroerte.

Sommige andere bijwerkingen die zelden voorkwamen bij mannen die tadalafil gebruikten en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:

- Vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

De meeste van de mannen, maar niet alle, van wie een snelle hartslag, onregelmatige hartslag, hartaanval, beroerte en plotselinge hartdood werd gemeld, hadden al hartproblemen voordat ze tadalafil innamen. Het is niet mogelijk vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met tadalafil.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de fles langer dan 110 dagen open is geweest. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorwaarden voor bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de fles rechtop.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke ml bevat 2 mg tadalafil.

De andere stoffen in dit middel zijn: xanthaangom, microkristallijne cellulose, carmellose-natrium, citroenzuur, natriumcitraat, natriumbenzoaat (E211), siliciumdioxide (colloïdaal watervrij), vloeibare sorbitol (E420) (kristalliserend), polysorbaat 80, sucralose, simethiconemulsie (simethicon, methylcellulose, sorbinezuur, gezuiverd water), kunstmatige kersensmaak (bevat propyleenglycol (E1520)), en water. Zie rubriek 2 "ADCIRCA bevat" voor meer informatie over sorbitol, natriumbenzoaat, propyleenglycol en natrium.

### **Hoe ziet ADCIRCA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

ADCIRCA 2 mg/ml is een witte tot nagenoeg witte orale suspensie.

ADCIRCA is verpakt in een fles met 220 ml orale suspensie met een verwijderbare verzegeling en een kindveilige sluiting in een doos. Elke doos bevat één fles, een spuit van 10 ml met maatverdeling per 1 ml en een indruk-flesadapter.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

Fabrikant: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanje.

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: + 370 (5) 2649600

#### **България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел.: + 359 2 491 41 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

#### **Česká republika**

ELI Lilly ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100



**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: + 45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 372 6817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: + 33 (0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67364000

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31(0) 30 6025800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**GEBRUIKSAANWIJZING**  
**ADCIRCA 2 mg/ml orale suspensie**  
**tadalafil**

Lees alle stapsgewijze instructies voordat u ADCIRCA orale suspensie gebruikt en volg deze instructies nauwgezet.

**Deze gebruiksaanwijzing bevat informatie over het gebruik van ADCIRCA orale suspensie.**



**BELANGRIJKE INFORMATIE DIE U MOET WETEN VOORDAT U ADCIRCA ORALE SUSPENSIE GEBRUIKT**



**De adapter vormt een VERSTIKKINGSGEVAAR – kleine onderdelen. Bevestig de orale spuit pas aan de adapter als de adapter volledig in de fles is gestoken. De adapter moet volledig in de fles worden gestoken voor veilig gebruik. Alleen te gebruiken onder toezicht van een volwassene.**

Laat uw kind het geneesmiddel **niet** zonder uw hulp innemen.

**Niet** gebruiken als de fles, verzegeling, adapter of orale spuit beschadigd is.

Gebruik het geneesmiddel **niet** als de fles langer dan **110 dagen** open is geweest. Zie de rubriek **Verwijderen** voor informatie over wat u moet doen met het restant van het geneesmiddel dat u niet gebruikt.

**Noteer hier de datum van de eerste opening van de fles:** \_\_\_\_\_

Was de orale spuit **niet** met zeep of afwasmiddel. Zie stappen 4b - 4c voor instructies voor reiniging.

Plaats de orale spuit **niet** in de vaatwasser. De spuit kan daardoor minder goed gaan werken.

Gebruik na **30 dagen** een nieuwe orale spuit.

Het wordt niet aanbevolen om het geneesmiddel met voedsel of water te mengen. Het kan de smaak van het medicijn beïnvloeden of voorkomen dat de volledige dosis wordt toegediend.

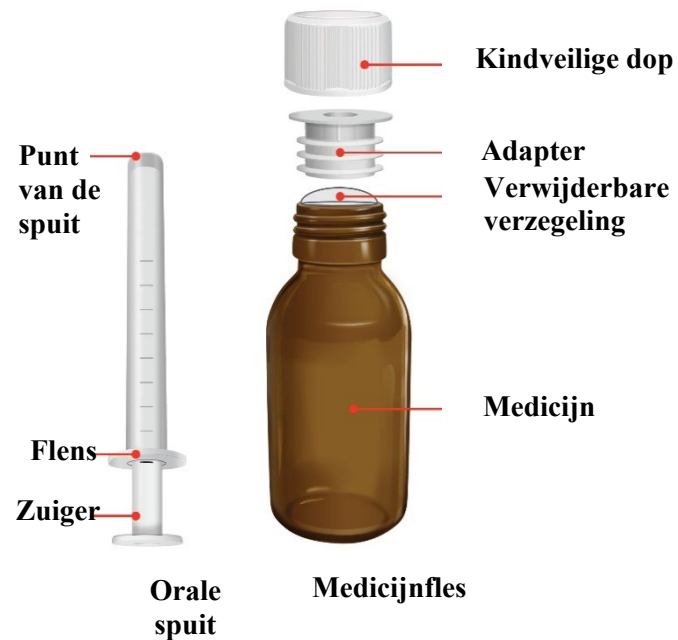
Geef ADCIRCA orale suspensie alleen met behulp van de orale spuit die bij het geneesmiddel is geleverd.

**Het medicijn is wit. Luchtbellen kunnen moeilijk te zien zijn in de orale spuit tijdens het bereiden van de dosering en kunnen resulteren in een onjuiste dosering.**



Neem in geval van overdosering onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Snelle medische hulp is belangrijk voor volwassenen en kinderen, zelfs als u geen tekenen of klachten opmerkt.

### Onderdelen van het toedieningssysteem voor ADCIRCA orale suspensie



## STAP 1: BEREIDING VAN DE FLES

1a



**Pak de medicijnfles en adapter.**  
**Was uw handen met zeep en water.**

1b



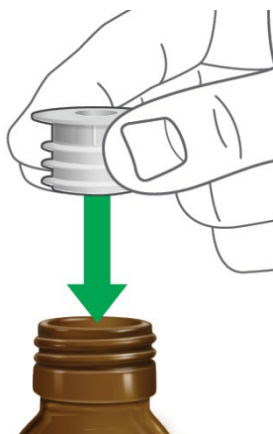
**Verwijder de dop van de fles.**  
Duw de dop stevig naar beneden terwijl u hem tegen de klok in draait.  
Verwijder de dop van de fles.

1c



**Vóór het eerste gebruik de verzegeling verwijderen.**  
Zorg ervoor dat de verzegeling volledig is verwijderd.

1d



**Alleen vóór het eerste gebruik: de adapter helemaal naar beneden duwen in de opening van de fles.**



**De adapter vormt een VERSTIKKINGSGEVAAR – kleine onderdelen. Het moet volledig in de fles worden gestoken voor veilig gebruik.**

Bevestig de orale spuit **niet** aan de adapter totdat de adapter volledig in de fles is gestoken.  
Draai de adapter **niet**.

1e



**Draai de dop weer stevig op de fles.**  
De dop past over de adapter.

## STAP 2: DE DOSERING BEREIDEN

2a



**Pak de medicijnfles met de adapter erin en de orale spuit.**  
Zorg ervoor dat de dop goed vastzit.  
**Was uw handen met zeep en water.**

2b



**Schud de fles.**  
Schud de medicijnfles goed gedurende minstens 10 seconden **vóór elk gebruik** om de suspensie volledig te mengen.  
Schud opnieuw als de fles langer dan 15 minuten heeft gestaan.

2c

**Verwijder de dop van de fles.**

2d



**Steek de orale spuit stevig in de opening van de adapter.**  
Zorg ervoor dat de punt van de spuit volledig in de adapter zit en dat de zuiger helemaal naar de punt van de spuit is geduwd.

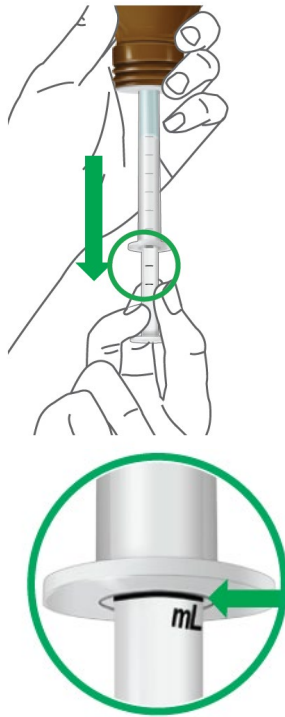
2e



**Draai de fles met de orale spuit ondersteboven terwijl u de spuit op zijn plaats houdt.**

Zorg ervoor dat u de fles ondersteboven houdt.  
Zorg ervoor dat de orale spuit volledig in de adapter blijft zitten.

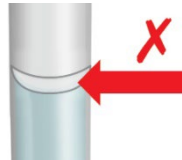
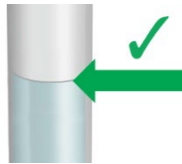
2f



**Zuig de dosering op.**

**Trek de zuiger langzaam naar beneden totdat de ml-maatverdeling zichtbaar is aan de onderkant van de flens** voor de dosering die voor uw kind is voorgeschreven.  
De maatverdeling bevindt zich op de zuiger van de orale spuit.  
Zorg ervoor dat de bovenrand van de maatverdeling op één lijn zit met de onderkant van de flens.

2g



**Draai de fles rechtop en controleer nauwkeurig op luchtbellen in de orale spuit.**

**⚠ Een luchtbel kan resulteren in een onjuiste dosering.**

Het medicijn is wit, dezelfde kleur als de orale spuit.  
Luchtbellen kunnen moeilijk te zien zijn.

**Als er een luchtbel is, laat u het medicijn terug in de fles lopen en herhaalt u stap 2e tot en met 2g.**

2h



**Haal de orale spuit uit de fles.**

Raak de zuiger **niet** aan.

### STAP 3: DE DOSERING TOEDIENEN



**Plaats de orale spuit in een mondhoek van uw kind. Vertel uw kind om niet in de spuit te bijten.**

Spuit het geneesmiddel **niet** achter in de keel.

Duw de zuiger langzaam en voorzichtig naar het uiteinde van de spuit zodat al het geneesmiddel in de mond van uw kind zit.  
Zorg ervoor dat uw kind al het geneesmiddel doorslikt.



#### STEP 4: SCHOONMAKEN

4a



**Draai de dop weer stevig op de fles.**

Verwijder de adapter **niet**. De dop past er overheen.

4b



**Vul de orale spuit met schoon water.**

⚠ Was de orale spuit **niet** met zeep of afwasmiddel.

⚠ Verwijder de zuiger **niet** van de orale spuit.

Vul een beker met schoon water, plaats de orale spuit erin en trek de zuiger omhoog om **de spuit met water te vullen**.

4c



**Duw de zuiger naar beneden en spuit het water in de beker of in de gootsteen.**

Zorg ervoor dat u het water uit de orale spuit verwijdert. Schud overtollig water uit de spuit en droog het af met keukenpapier.

Bewaar de orale spuit en fles in de originele doos.

**Was uw handen met zeep en water.**

#### VERWIJDEREN VAN HET MEDICIJN

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

#### VERWIJDEREN VAN DE SPUIT

Neem contact op met uw arts, apotheker, of verpleegkundige over het verwijderen van de spuit.

## **HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorwaarden voor bewaren.

Bewaar de fles rechtop.

Bewaar de fles en de orale spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

## **VEELGESTELDE VRAGEN**

### **V. Wat moet ik doen als ik luchtbelletjes in de orale spuit zie?**

A. Dien het medicijn **niet** toe. Luchtbelletjes kunnen resulteren in een onjuiste dosering. Laat het medicijn terug in de fles lopen en herhaal stap 2e tot en met 2g.

### **V. Wat als er te veel medicijn in de orale spuit zit?**

A. Houd de punt van de spuit in de fles. Houd de fles rechtop. Duw de zuiger naar beneden totdat de juiste dosering in de orale spuit zit.

### **V. Wat als er niet genoeg medicijn in de orale spuit zit?**

A. Houd de punt van de spuit in de fles. Houd de fles ondersteboven. Trek de zuiger naar beneden totdat de juiste dosering in de orale spuit zit.

### **V. Wat als er iets van het medicijn in mijn oog of in het oog van mijn kind komt?**

A. Spoel het oog onmiddellijk met water en neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Was zo snel mogelijk uw handen en oppervlakken die mogelijk in contact zijn gekomen met het medicijn.

### **V. Hoe reis ik met dit medicijn?**

A. Zorg dat u genoeg van het medicijn bij zich heeft voor de hele reis. Neem de orale spuit en het medicijn in de originele verpakking mee. Bewaar het medicijn rechtop op een veilige plaats.

### **V. Kan ik dit medicijn mengen met voedsel of water voordat ik het aan mijn kind geef?**

A. Het wordt niet aanbevolen om dit medicijn met voedsel of water te mengen. Dit kan de smaak van het medicijn beïnvloeden of een onvolledige dosis opleveren. U kunt uw kind een glas water laten drinken nadat hij of zij de volledige dosis medicijn heeft ingenomen.

### **V. Wat als mijn kind het medicijn uitspuugt?**

A. Geef uw kind **geen** extra medicijn. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **V. Wat als mijn kind niet al het medicijn doorslikt?**

A. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **V. Wat als mijn kind te veel medicijn inslikt?**

A. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **VOOR VRAGEN OF MEER INFORMATIE OVER ADCIRCA ORALE SUSPENSIE**

### **Voor vragen of meer informatie over ADCIRCA**

- Bel uw arts, apotheker of verpleegkundige
- Bel **Lilly**

**Lees de volledige bijsluiter voor ADCIRCA in deze doos voor meer informatie over uw medicijn.**

**Voor vragen of meer informatie over ADCIRCA orale suspensie**

Heeft u vragen of problemen met uw orale suspensiespuit? Neem dan contact op met **Lilly** of uw arts, apotheker of verpleegkundige voor assistentie. Meld alle **KLACHTEN OVER MEDISCHE HULPMIDDELEN** of **ONGEWENSTE BIJWERKINGEN**, inclusief **VERMOEDELIJKE ERNSTIGE VOORVALLEN**, aan **Lilly**.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN  
DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tadalafil, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over sereuze centrale chorioretinopathie uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen tadalafil en centrale sereuze chorioretinopathie op zijn minst redelijke mogelijk is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tadalafil bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tadalafil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tadalafil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.