

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

Hulpstoffen: iedere omhulde tablet bevat 92 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Licht oranjegeel en amandelvormige tabletten, aan één zijde gemerkt met "C 2½".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik. CIALIS is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film-omhulde tabletten.

Gebruik door volwassen mannen

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

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

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

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

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

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

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

Gebruik door oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik bij mannen met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig-ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij mannen met een verminderde leverfunctie

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

Gebruik bij mannen met diabetes

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik door kinderen en adolescenten

CIALIS dient niet te worden gebruikt door personen jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief CIALIS, mogen niet gebruikt worden bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan tadalafil een bloeddrukdaling veroorzaken. Wanneer een dagelijkse behandeling met tadalafil wordt ingezet, dient eventuele dosisaanpassing van de antihypertensiebehandeling afdoende klinisch te worden overwogen.

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

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van CIALIS en andere PDE5-remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van CIALIS te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

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

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van CIALIS aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Toediening eenmaal daags is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als CIALIS wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

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.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder CIALIS, dienen 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).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of CIALIS werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer CIALIS wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol en erythromycine) gebruiken,

aangezien verhoogde blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.5).

De veiligheid en werkzaamheid van CIALIS in combinatie met andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

CIALIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

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

Als gevolg hiervan kan de incidentie van ongewenste effecten, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

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

Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88% ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafiltoediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductors, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil eveneens verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief

calciumkanaalblockers (amlodipine), angiotensineconverteerendenzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblockers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblockers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumkanaalblockers, bètablockers en/of alfablockers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblockers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablockers –zie hieronder–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-3-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Het gelijktijdig innemen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfa-blokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daardoor is 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. Hoe dan ook, voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfa-blokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosering en geleidelijk aangepast worden.

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

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

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

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

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.

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

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn voor tadalafil geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten 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 zich patiënten er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest zijn gemeld, waren hoofdpijn en dyspepsie. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig-ernstig. Gegevens over bijwerkingen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens placebogecontroleerde klinische onderzoeken ten behoeve van registratie onder patiënten die met CIALIS naar behoefte en in een dagelijkse dosering zijn behandeld. Voorvallen die gerapporteerd zijn tijdens postmarketing geneesmiddelbewaking bij patiënten die CIALIS naar behoefte gebruiken, zijn ook inbegrepen.

Bijwerkingen

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (voorvallen die niet gerapporteerd zijn in registratie onderzoeken kunnen niet geschat worden aan de hand van spontane postmarketingmeldingen).

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	Niet bekend
<i>Systeem Orgaan Klasse: Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoeligheidsreacties		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Duizeligheid		Beroerte ¹ Syncope TIA's (transient ischemic attacks) ¹ Migraine	Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie	Gezichtsvelddefect	Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) Retinale bloedvatafsluiting
<i>Systeem Orgaan Klasse: Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
				Plotselinge doofheid ²
<i>Systeem Orgaan Klasse: Hartaandoeningen¹</i>				
	Palpitaties	Tachycardie	Myocardinfarct	Instabiele angina pectoris Ventriculaire aritmie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie (vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken) Hypertensie		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neusverstopping	Epistaxis		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Dyspepsie	Buikpijn Gastro- oesofageale refluxziekte			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag Urticaria Hyperhydrose (transpireren)		Stevens-Johnson- syndroom Exfoliatieve dermatitis
<i>Systeem Orgaan Klasse: Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn Spierpijn			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
			Langdurige erecties	Priapisme
<i>Systeem Orgaan Klasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹	Gezichtsoedeem	Plotse dood van cardiale oorsprong ¹

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

(2) Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen en tijdens klinisch onderzoek bij gebruik van alle PDE5-remmers, waaronder tadalafil.

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

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals multi-pele dagelijkse doses tot 100 mg. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE.

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

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

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

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

In een studie waarbij de effecten van tadalafil op het gezichtsvermogen werd onderzocht, werd geen verstoring van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruik makend van de Farnsworth-Munsell-test met 100 kleurschakeringen. Deze bevinding is consistent met de lage affiniteit van

tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische studies zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (<0,1%).

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

Tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags is geëvalueerd in 3 klinische studies met 853 patiënten van verschillende leeftijd (uitersten: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. De meeste patiënten in alle drie studies waren responders in eerdere ‘zonodig’ behandelingen met PDE5 remmers. In de twee primaire werkzaamheidsstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% op CIALIS 5 mg en 50% op CIALIS 2,5 mg, vergeleken met 31 en 37% voor placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46% met resp., CIALIS 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% voor placebo.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald. De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan CIALIS met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname (‘s morgens versus ‘s avonds) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, wat op distributie van tadalafil in de weefsels duidt. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil in plasma gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verstoorde nierfunctie. Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis is aangetroffen in het zaad van gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen.

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

Lineariteit/ non-lineariteit

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

De met een populatiebenadering vastgestelde farmacokinetiek bij patiënten met een erectiestoornis is vergelijkbaar met die van proefpersonen zonder erectiestoornis.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg-20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de C_{max} 41% hoger dan de C_{max} waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde proefpersonen wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Als CIALIS eenmaal daags wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

Patiënten met diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactosemonohydraat,
croscarmelosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
microkristallijne cellulose,
natriumlaurylsulfaat,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

lactosemonohydraat,
hypromellose,
triacetine,
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 om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven de 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PE/PCTFE-blisterverpakkingen in doosjes van 28 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 12 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstoffen: Iedere omhulde tablet bevat 127 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Licht oranjegeel en amandelvormige tabletten, aan één zijde gemerkt met "C 5".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik. CIALIS is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film-omhulde tabletten.

Gebruik door volwassen mannen

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

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

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

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

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

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

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

Gebruik door oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik bij mannen met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig-ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij mannen met een verminderde leverfunctie

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

Gebruik bij mannen met diabetes

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik door kinderen en adolescenten

CIALIS dient niet te worden gebruikt door personen jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief CIALIS, mogen niet gebruikt worden bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan tadalafil een bloeddrukdaling veroorzaken. Wanneer een dagelijkse behandeling met tadalafil wordt ingezet, dient eventuele dosisaanpassing van de antihypertensiebehandeling afdoende klinisch te worden overwogen.

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

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van CIALIS en andere PDE5-remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van CIALIS te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

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

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van CIALIS aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Toediening eenmaal daags is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als CIALIS wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

Patiënten die een erectie hebben die langer dan 4 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.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder CIALIS, dienen 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).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of CIALIS werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer CIALIS wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol en erythromycine) gebruiken,

aangezien verhoogde blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.5).

De veiligheid en werkzaamheid van CIALIS in combinatie met andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

CIALIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- (Area Under the Curve) en de C_{max} -waarde van tadalafil alleen verhoogt een selectieve CYP3A4-remmer, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, twee maal daags) dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, claritromycine, itraconazol en grapefruitsap, met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).

Als gevolg hiervan kan de incidentie van ongewenste effecten, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

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

Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88% ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafiltoediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductors, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil eveneens verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief

calciumkanaalblockers (amlodipine), angiotensineconverterenzymbremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblockers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblockers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumkanaalblockers, bètablockers en/of alfablockers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblockers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablockers –zie hieronder–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-3-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Het gelijktijdig innemen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfa-blokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daardoor is 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. Hoe dan ook, voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfa-blokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosering en geleidelijk aangepast worden.

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

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

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

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

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.

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

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn voor tadalafil geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten 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 zich patiënten er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest zijn gemeld, waren hoofdpijn en dyspepsie. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard, en over het algemeen licht of matig-ernstig. Gegevens over bijwerkingen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens placebogecontroleerde klinische onderzoeken ten behoeve van registratie onder patiënten die met CIALIS naar behoefte en in een dagelijkse dosering zijn behandeld. Voorvallen die gerapporteerd zijn tijdens postmarketing geneesmiddelbewaking bij patiënten die CIALIS naar behoefte gebruiken, zijn ook inbegrepen.

Bijwerkingen

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (voorvallen die niet gerapporteerd zijn in registratie onderzoeken kunnen niet geschat worden aan de hand van spontane postmarketingmeldingen).

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	Niet bekend
<i>Systeem Orgaan Klasse: Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoelighedsreacties		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Duizeligheid		Beroerte ¹ Syncope TIA's (transient ischemic attacks) ¹ Migraine	Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie	Gezichtsvelddefect	Niet-arterieel anterior ischemische oogzenuwlijden (NAION) Retinale bloedvatafsluiting
<i>Systeem Orgaan Klasse: Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
				Plotselinge doofheid ²
<i>Systeem Orgaan Klasse: Hartaandoeningen¹</i>				
	Palpataties	Tachycardie	Myocardinfarct	Instabiele angina pectoris Ventriculaire aritmie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie (vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken) Hypertensie		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neusverstopping	Epistaxis		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Dyspepsie	Buikpijn Gastro- oesofageale refluxziekte			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag Urticaria Hyperhydrose (transpireren)		Stevens-Johnson- syndroom Exfoliatieve dermatitis
<i>Systeem Orgaan Klasse: Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn Spierpijn			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
			Langdurige erecties	Priapisme
<i>Systeem Orgaan Klasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹	Gezichtsoedeem	Plotse dood van cardiale oorsprong ¹

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

(2) Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen en tijdens klinisch onderzoek bij gebruik van alle PDE5-remmers, waaronder tadalafil.

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE.

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

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

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

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

In een studie waarbij de effecten van tadalafil op het gezichtsvermogen werd onderzocht, werd geen verstoring van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruik makend van de Farnsworth-

Munsell-test met 100 kleurschakeringen. Deze bevinding is consistent met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische studies zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (<0,1%).

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

Tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags is geëvalueerd in 3 klinische studies met 853 patiënten van verschillende leeftijd (uitersten: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. De meeste patiënten in alle drie studies waren responders in eerdere ‘zonodig’ behandelingen met PDE5 remmers. In de twee primaire werkzaamheidsstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% op CIALIS 5 mg en op CIALIS 2,5 mg vergeleken met 31 en 37% met placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46% met resp., CIALIS 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% voor placebo.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald. De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan CIALIS met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname (‘s morgens versus ‘s avonds) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, wat op distributie van tadalafil in de weefsels duidt. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil in plasma gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verstoorde nierfunctie.

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen.

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

Lineariteit/ non-lineariteit

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

De met een populatiebenadering vastgestelde farmacokinetiek bij patiënten met een erectiestoornis is vergelijkbaar met die van proefpersonen zonder erectiestoornis.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg-20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de C_{max} 41% hoger dan de C_{max} waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde proefpersonen wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Als CIALIS eenmaal daags wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

Patiënten met diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactosemonohydraat,
croscarmelosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
microkristallijne cellulose,
natriumlaurylsulfaat,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

lactosemonohydraat,
hypromellose,
triacetine,
titaniumdioxide (E171),
geel 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 om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven de 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PE/PCTFE-blisterverpakkingen in doosjes van 14 of 28 filmomhulde tabletten .

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/007-008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 12 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstoffen: Iedere omhulde tablet bevat 179 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tablet)

Licht geel en amandelvormige tabletten, aan één zijde gemerkt met "C 10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik. CIALIS is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film-omhulde tabletten.

Gebruik door volwassen mannen

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

Bij die patiënten waarbij tadalafil 10 mg geen voldoende effect bewerkstelligt, kan 20 mg worden geprobeerd.

Het kan tenminste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

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

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

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

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

Gebruik door oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik bij mannen met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig-ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij mannen met een verminderde leverfunctie

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

Gebruik bij mannen met diabetes

Bij diabetes patiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik door kinderen en adolescenten

CIALIS dient niet te worden gebruikt door personen jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief CIALIS, mogen niet gebruikt worden bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

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

- patiënten die binnen een termijn van 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt
- patiënten met een instabiele angina of een angina welke optreedt tijdens de seksuele gemeenschap
- patiënten met een hartfalen klasse 2 of groter volgens de New York Heart Association, welke in de laatste 6 maanden is opgetreden
- patiënten met ongecontroleerde aritmie, hypotensie (< 90/50 mm Hg), of een ongecontroleerde hypertensie
- patiënten die de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van CIALIS en andere PDE5 remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van CIALIS stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen. (zie rubriek 4.3).

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid van eenmalige toediening van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien CIALIS wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de arts die voorschrijft.

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.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder CIALIS, dienen 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).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of CIALIS werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer CIALIS wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4 remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole en erythromycine) gebruiken, aangezien een toegenomen blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien de geneesmiddelen worden gecombineerd (Zie rubriek 4.5)

De veiligheid en werkzaamheid van CIALIS in combinatie met andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

CIALIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC-(Area Under the Curve) en de C_{max} -waarde van tadalafil alleen, verhoogt een selectieve remmer van CYP3A4, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogt de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, twee maal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, clarithromycine, itraconazol en grapefruitsap met voorzichtigheid tegelijkertijd worden toegediend, aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).

Als gevolg hiervan kan de incidentie van ongewenste effecten, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

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

Een CYP3A4 inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88%, ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductoren zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil ook verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil mogelijk de hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste groepen van antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers (enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazide diuretica (bendrofluazide) en angiotensine II receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiazides, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg behalve bij studies met

angiotensine II receptor blokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, welke (met uitzondering van alfa-blokkers –zie beneden-), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit fase 3 klinische studies liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Echter, er moet een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Het gelijktijdig innemen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfa-blokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daardoor is 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. Hoe dan ook, voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfa-blokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosering en geleidelijk aangepast worden.

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

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

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

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

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.

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

Specifieke interactie onderzoeken met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn voor tadalafil geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten 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 zich patiënten er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest zijn gemeld, waren hoofdpijn en dyspepsie. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig-ernstig. Gegevens over bijwerkingen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens placebogecontroleerde klinische onderzoeken ten behoeve van registratie onder patiënten die met CIALIS naar behoefte en in een dagelijkse dosering zijn behandeld. Voorvallen die gerapporteerd zijn tijdens postmarketing geneesmiddelbewaking bij patiënten die CIALIS naar behoefte gebruiken, zijn ook inbegrepen.

Bijwerkingen

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (voorvallen die niet gerapporteerd zijn in registratie onderzoeken kunnen niet geschat worden aan de hand van spontane postmarketingmeldingen).

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	Niet bekend
<i>Systeem Orgaan Klasse: Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoeligheidsreacties		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Duizeligheid		Beroerte ¹ Syncope TIA's (transient ischemic attacks) ¹ Migraine	Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie	Gezichtsvelddefect	Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) Retinale bloedvatafsluiting
<i>Systeem Orgaan Klasse: Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
				Plotselinge doofheid ²
<i>Systeem Orgaan Klasse: Hartaandoeningen¹</i>				
	Palpitaties	Tachycardie	Myocardinfarct	Instabiele angina pectoris Ventriculaire aritmie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie (vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken) Hypertensie		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neusverstopping	Epistaxis		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Dyspepsie	Buikpijn Gastro- oesofageale refluxziekte			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag Urticaria Hyperhydrose (transpireren)		Stevens-Johnson- syndroom Exfoliatieve dermatitis
<i>Systeem Orgaan Klasse: Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn Spierpijn			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
			Langdurige erecties	Priapisme
<i>Systeem Orgaan Klasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹	Gezichtsoedeem	Plotse dood van cardiale oorsprong ¹

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

(2) Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen en tijdens klinisch onderzoek bij gebruik van alle PDE5-remmers, waaronder tadalafil.

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

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals multiple dagelijkse doses tot 100 mg. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses. In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-Code G04B E.

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

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 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.

In drie klinische studies werd bij 1054 patiënten, in hun thuis situatie, de respons periode vastgesteld van CIALIS. Tadalafil liet ten opzichte van placebo een significante verbetering zien van de erectiele functie en het vermogen om een succesvolle seksuele gemeenschap te hebben tot 36 uur na de dosering, evenals het vermogen van de patiënt om een erectie te verkrijgen en te behouden voor een succesvolle seksuele gemeenschap vanaf 16 minuten na dosering.

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

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

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

In 16 klinische studies met 3250 patiënten is tadalafil in doses van 2 tot 100 mg onderzocht, inclusief patiënten met een verschillende ernst van hun erectiestoornis (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (range 21 – 86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden tenminste sinds een periode van 1 jaar een erectiestoornis. In de primaire effectiviteitsstudies van de algemene populaties, meldde 81% van de patiënten dat CIALIS een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35% voor placebo. Ook meldden patiënten met een erectiestoornis onafhankelijk van de ernst van de erectiestoornis een verbetering van hun erectie bij gebruik van CIALIS (respectievelijk 86%, 83% en 72% voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45%, 42% en 19% bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitsstudies was 75% van de gemeenschappen succesvol bij de met CIALIS behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald. De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan CIALIS met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde 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 farmacokinetiek van tadalafil bij gezonde individuen is lineair met betrekking tot tijd en dosis. In een dosis range van 2,5 tot 20 mg neemt de blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis. Steady state plasmaconcentraties worden binnen 5 dagen bereikt na eenmaal daagse dosering.

De farmacokinetiek bepaald door een populatiebenadering is bij patiënten met een erectiestoornis gelijk aan die bij gezonde individuen.

Speciale patiënten categorieën

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. Dit leeftijds effect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierinsufficiëntie

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

Leverfunctieinsufficiëntie

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. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien CIALIS 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 diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden.
Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat,
croscarmelosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
microkristallijne cellulose,
natriumlaurylsulfaat,
magnesiumstearaat.

Filmcoating:

Lactosemonohydraat,
hypromellose,
triacetin,
titaniumdioxide (E171),
geel 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 om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PE/PCTFE doordrukstrips in verpakkingen van 4 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 12 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil

Hulpstoffen: Iedere omhulde tablet bevat 245 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tablet).

Geel en amandelvormige tabletten, aan één zijde gemerkt met “C 20”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik. CIALIS is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film-omhulde tabletten.

Gebruik door volwassen mannen

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

Bij die patiënten waarbij tadalafil 10 mg geen voldoende effect bewerkstelligt, kan 20 mg worden geprobeerd.

Het kan tenminste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

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

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

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

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

Gebruik door oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik bij mannen met een verminderde nierfunctie

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig-ernstig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Een eenmaal daagse dosering tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij mannen met een verminderde leverfunctie

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

Gebruik bij mannen met diabetes

Bij diabetes patiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik door kinderen en adolescenten

CIALIS dient niet te worden gebruikt door personen jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief CIALIS, mogen niet gebruikt worden bij mannen met hartaandoeningen voor wie seksuele activiteit af te raden is. Behandelend artsen dienen rekening te houden met mogelijke cardiale risico's van seksuele activiteit bij patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening.

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

- patiënten die binnen een termijn van 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt
- patiënten met een instabiele angina of een angina welke optreedt tijdens de seksuele gemeenschap
- patiënten met een hartfalen klasse 2 of groter volgens de New York Heart Association, welke in de laatste 6 maanden is opgetreden
- patiënten met ongecontroleerde aritmie, hypotensie (< 90/50 mm Hg), of een ongecontroleerde hypertensie
- patiënten die de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt

CIALIS is gecontraïndiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterior ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION),

ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van CIALIS en andere PDE5 remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van CIALIS stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen. (zie rubriek 4.3).

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid van eenmalige toediening van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien CIALIS wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de arts die voorschrijft.

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.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder CIALIS, dienen 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).

Bij de diagnose van de erectiestoornis dienen de mogelijke onderliggende oorzaken te worden bepaald en dient de geschikte behandeling te worden vastgesteld na een adequate medische beoordeling. Het is niet bekend of CIALIS werkzaam is bij patiënten die een bekkenoperatie of radicale niet-zenuwsparende prostatectomie hebben ondergaan.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer CIALIS wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4 remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole en erythromycine) gebruiken, aangezien een toegenomen blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien de geneesmiddelen worden gecombineerd (Zie rubriek 4.5)

De veiligheid en werkzaamheid van CIALIS in combinatie met andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

CIALIS bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC-(Area Under the Curve) en de C_{max} -waarde van tadalafil alleen, verhoogt een selectieve remmer van CYP3A4, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogt de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, twee maal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, clarithromycine, itriconazol en grapefruitsap met voorzichtigheid tegelijkertijd worden toegediend, aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).

Als gevolg hiervan kan de incidentie van ongewenste effecten, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

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

Een CYP3A4 inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88%, ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductoren zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil ook verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste groepen van antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers (enalapril), bèta-

adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazide diuretica (bendrofluazide) en angiotensine II receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiazides, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg behalve bij studies met angiotensine II receptor blokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, welke (met uitzondering van alfa-blokkers –zie beneden-), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit fase 3 klinische studies liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Echter, er moet een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Het gelijktijdig innemen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfa-blokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daardoor is 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. Hoe dan ook, voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfa-blokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosering en geleidelijk aangepast worden.

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

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theophylline (een niet-selectieve fosfodiesterase remmer) werd toegediend in een klinische farmacologiestudie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen. Het wordt niet verwacht dat tadalafil klinisch significante remming of inductie van de klaring van geneesmiddelen veroorzaakt die worden gemetaboliseerd door CYP450-isovormen. Studies hebben bevestigd dat tadalafil CYP450-isovormen niet remt of induceert, inclusief CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 en CYP2C19.

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.

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

Specifieke interactie onderzoeken met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn voor tadalafil geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten 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 zich patiënten er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het meest zijn gemeld, waren hoofdpijn en dyspepsie. De bijwerkingen die gemeld zijn, waren van voorbijgaande aard en over het algemeen licht of matig-ernstig. Gegevens over bijwerkingen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn beperkt.

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die gemeld zijn tijdens placebogecontroleerde klinische onderzoeken ten behoeve van registratie onder patiënten die met CIALIS naar behoefte en in een dagelijkse dosering zijn behandeld. Voorvallen die gerapporteerd zijn tijdens postmarketing geneesmiddelbewaking bij patiënten die CIALIS naar behoefte gebruiken, zijn ook inbegrepen.

Bijwerkingen

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (voorvallen die niet gerapporteerd zijn in registratie onderzoeken kunnen niet geschat worden aan de hand van spontane postmarketingmeldingen).

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	Niet bekend
<i>Systeem Orgaan Klasse: Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoeligheidsreacties		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Duizeligheid		Beroerte ¹ Syncope TIA's (transient ischemic attacks) ¹ Migraine	Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Oogaandoeningen</i>				
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie	Gezichtsvelddefect	Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) Retinale bloedvatafsluiting
<i>Systeem Orgaan Klasse: Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
				Plotselinge doofheid ²
<i>Systeem Orgaan Klasse: Hartaandoeningen¹</i>				
	Palpitaties	Tachycardie	Myocardinfarct	Instabiele angina pectoris Ventriculaire aritmie
<i>Systeem Orgaan Klasse: Bloedvataandoeningen</i>				
	Blozen	Hypotensie (vaker gemeld wanneer tadalafil wordt gegeven aan patiënten die al antihypertensiva gebruiken) Hypertensie		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Neusverstopping	Epistaxis		
<i>Systeem Orgaan Klasse: Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Dyspepsie	Buikpijn Gastro- oesofageale refluxziekte			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
		Huiduitslag Urticaria Hyperhydrose (transpireren)		Stevens-Johnson- syndroom Exfoliatieve dermatitis
<i>Systeem Orgaan Klasse: Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Rugpijn Spierpijn			
<i>Systeem Orgaan Klasse: Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
			Langdurige erecties	Priapisme
<i>Systeem Orgaan Klasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹	Gezichtsoedeem	Plotse dood van cardiale oorsprong ¹

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

(2) Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen en tijdens klinisch onderzoek bij gebruik van alle PDE5-remmers, waaronder tadalafil.

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

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals multiple dagelijkse doses tot 100 mg. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses. In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen ATC-Code G04B E.

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

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 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.

In drie klinische studies werd bij 1054 patiënten, in hun thuis situatie, de respons periode vastgesteld van CIALIS. Tadalafil liet ten opzichte van placebo een significante verbetering zien van de erectiele functie en het vermogen om een succesvolle seksuele gemeenschap te hebben tot 36 uur na de dosering, evenals het vermogen van de patiënt om een erectie te verkrijgen en te behouden voor een succesvolle seksuele gemeenschap vanaf 16 minuten na dosering.

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

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

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

In 16 klinische studies met 3250 patiënten is tadalafil in doses van 2 tot 100 mg onderzocht, inclusief patiënten met een verschillende ernst van hun erectiestoornis (licht, matig, ernstig), etiologie, leeftijd (range 21 – 86 jaar), en etnische afkomst. De meeste patiënten hadden tenminste sinds een periode van 1 jaar een erectiestoornis. In de primaire effectiviteitsstudies van de algemene populaties, meldde 81% van de patiënten dat CIALIS een verbetering van hun erectie bewerkstelligde, in vergelijking met 35% voor placebo. Ook meldden patiënten met een erectiestoornis onafhankelijk van de ernst van de erectiestoornis een verbetering van hun erectie bij gebruik van CIALIS (respectievelijk 86%, 83% en 72% voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45%, 42% en 19% bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitsstudies was 75% van de gemeenschappen succesvol bij de met CIALIS behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na een mediane tijd van 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald. De snelheid en mate van absorptie van tadalafil wordt niet door voedsel beïnvloed, dus kan CIALIS met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde 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 farmacokinetiek van tadalafil bij gezonde individuen is lineair met betrekking tot tijd en dosis. In een dosis range van 2,5 tot 20 mg neemt de blootstelling (AUC) proportioneel toe met de dosis. Steady state plasmaconcentraties worden binnen 5 dagen bereikt na eenmaal daagse dosering.

De farmacokinetiek bepaald door een populatiebenadering is bij patiënten met een erectiestoornis gelijk aan die bij gezonde individuen.

Speciale patiënten categorieën

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. Dit leeftijds effect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien CIALIS 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 diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden.
Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat,
croscarmelosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
microkristallijne cellulose,
natriumlaurylsulfaat,
magnesiumstearaat.

Filmcoating:

Lactosemonohydraat,
hypromellose,
triacetin,
titaniumdioxide (E171),
geel 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 om te beschermen tegen vocht.
Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PE/PCTFE doordrukstrips in verpakkingen van 2, 4, 8 of 12 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/002-005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 12 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

De geprinte pakbon van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant vermelden, die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de betreffende batch.

B VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantie systeem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet garanderen dat het farmacovigilantie systeem, zoals beschreven in de versie van 24 mei 2006 in module 1.8.1 van de vergunning aanwezig is en functioneert voordat het product op de markt wordt gebracht en gedurende het product op de markt is.

Risk Management Plan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zegt toe studies uit te voeren en/of additionele farmacovigilantie activiteiten, zoals nauwkeurig beschreven in het Farmacovigilantie Plan, zoals overeengekomen in de versie van 24 mei 2006 van het Risk Management Plan (RMP) in module 1.8.2 van de vergunning en erop volgende herzieningen van het RMP zoals overeengekomen door de CHMP.

Zoals volgens de CHMP Richtlijn over Risk Management Systemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, dient het herziene RMP op het zelfde moment ingediend te worden als de volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Daarnaast, dient een herzien RMP indiid te worden

- wanneer nieuwe informatie is ontvangen die invloed kan hebben op de huidige Veiligheidsspecificatie, het Farmacovigilantie Plan of risico minimalisatie activiteiten.
- binnen 60 dagen als een belangrijke (farmacovigilantie of risico minimalisatie) mijlpaal is bereikt.
- op verzoek van de EMEA.

PSUR

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal doorgaan met het jaarlijks indienen van PSURs, tenzij anders aangegeven door de CHMP.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 2,5 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

lactosemonohydraat

Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik eenmaal daags. Voor gebruik de bijsluiters lezen.

Hoe wordt CIALIS eenmaal daags ingenomen

1. Begin met de tablet uit de blisterverpakking die overeenkomt met de dag waarop u begint met het innemen van CIALIS.
2. Neem CIALIS elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in met water en met of zonder voedsel.
3. Wanneer u CIALIS eenmaal daags inneemt, bent u op elk moment van de 24 uur van de dag in staat een erectie te krijgen wanneer u seksueel wordt geprikkeld. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

- Volg bij het innemen van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.
- Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen, vermijd dus overmatig drinken wanneer u CIALIS gebruikt.
- U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken. Als u meer inneemt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Bewaren beneden 30 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CIALIS 2,5 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TEKST BUITENVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 5 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

lactosemonohydraat

Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik eenmaal daags. Voor gebruik de bijsluiters lezen.

Hoe wordt CIALIS eenmaal daags ingenomen

1. Begin met de tablet uit de blisterverpakking die overeenkomt met de dag waarop u begint met het innemen van CIALIS.
2. Neem CIALIS elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in met water en met of zonder voedsel.
3. Wanneer u CIALIS eenmaal daags inneemt, bent u op elk moment van de 24 uur van de dag in staat een erectie te krijgen wanneer u seksueel wordt geprikkeld. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

- Volg bij het innemen van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.
- Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen, vermijd dus overmatig drinken wanneer u CIALIS gebruikt.
- U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken. Als u meer inneemt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Bewaren beneden 25 °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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/007-008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CIALIS 5 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
BUITENVERPAKKING**

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 10 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

lactosemonohydraat

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

4 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. lees de bijsluiter voor gebruik.

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen 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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CIALIS 10 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
BUITENVERPAKKING**

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 20 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

lactosemonohydraat

Zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten
4 filmomhulde tabletten
8 filmomhulde tabletten
12 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. lees de bijsluiter voor gebruik.

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen 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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/02/237/002-005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CIALIS 20 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 2,5 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA, DI, WO, DO, VR, ZA, ZO

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 5 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MA, DI, WO, DO, VR, ZA, ZO

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 10 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD
BLISTERVERPAKKINGEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 20 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP. {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

CIALIS 2,5 mg filmomhulde tabletten tadalafil

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is CIALIS en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u CIALIS inneemt
3. Hoe wordt CIALIS ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u CIALIS
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIALIS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

CIALIS is bestemd voor de behandeling van mannen met een erectiestoornis. Dit is aan de orde wanneer een man geen erectie kan krijgen of niet lang genoeg een erectie kan behouden die geschikt is voor seksuele activiteit.

CIALIS behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodi-esteraseremmers type 5 worden genoemd. Na seksuele prikkeling helpt CIALIS de bloedvaten in de penis ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. CIALIS werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft.

Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIALIS INNEEMT

Neem CIALIS niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor tadalafil of voor één van de andere bestanddelen van CIALIS
- als u organisch nitraat in enigerlei vorm gebruikt of een middel gebruikt dat stikstofmonoxide afgeeft (zoals amylnitriet). Dit is een groep geneesmiddelen (nitraten) die gebruikt worden voor de behandeling van angina pectoris (pijn op de borst). Er is aangetoond dat CIALIS 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
- als u een ernstige hartaandoening hebt of onlangs een hartaanval hebt gehad
- als u onlangs een beroerte hebt gehad
- als u lage bloeddruk hebt of hoge bloeddruk die niet onder controle is
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die soms omschreven wordt als “verlamming van het oog”.

Wees extra voorzichtig met CIALIS

Wees u ervan bewust dat seksuele activiteit riskant kan zijn voor patiënten met een hartaandoening omdat deze activiteit een extra inspanning van uw hart vraagt. Als u een hartaandoening hebt, vertel dit dan uw arts.

Hieronder staan redenen vermeld waarom CIALIS voor u mogelijk niet geschikt is. Als één of meer van deze redenen op u van toepassing is, praat daar dan met uw arts over voordat u dit geneesmiddel gebruikt:

- u heeft sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), multipel myeloom (beenmergkanker), leukemie (bloedcelkanker) of een misvorming van uw penis
- u heeft een ernstig leverprobleem
- u heeft een ernstig nierprobleem

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

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, stop dan de inname van CIALIS en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

CIALIS is niet bestemd voor gebruik door adolescenten jonger dan 18 jaar of door vrouwen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, omdat ze interacties kunnen geven. Dit is vooral belangrijk als u nitraten gebruikt omdat u geen CIALIS mag gebruiken als u deze geneesmiddelen gebruikt. Een type geneesmiddel met de naam alfablokker wordt soms gebruikt om hoge bloeddruk en een vergrote prostaat te behandelen. Vertel het uw arts als u behandeld wordt voor één van deze beide aandoeningen of als u andere geneesmiddelen inneemt om hoge bloeddruk te behandelen.

Als u geneesmiddelen inneemt die een enzym kunnen remmen genaamd CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol of proteaseremmers voor de behandeling van HIV) kan de frequentie van de bijwerkingen toenemen.

Gebruik CIALIS niet samen met andere geneesmiddelen als uw arts zegt dat u dat niet moet doen.

U dient CIALIS niet te gebruiken samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een erectiestoornis.

Inname van CIALIS met voedsel en drank

U kunt CIALIS innemen met of zonder voedsel.

Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mannen die CIALIS in klinische studies innamen hebben melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op het geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van CIALIS

CIALIS bevat lactose. Als u van uw arts weet dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE WORDT CIALIS INGENOMEN

Volg bij het innemen van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Gebruik van CIALIS eenmaal daags kan nuttig zijn voor mannen die verwachten twee keer per week of vaker seksueel actief te zijn. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 5 mg iedere dag in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. Uw arts kan afhankelijk van uw reactie op CIALIS de dosis naar 2,5 mg aanpassen. Tabletten CIALIS dienen via de mond te worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt CIALIS met of zonder voedsel gebruiken.

Wanneer u CIALIS eenmaal daags inneemt, bent u op elk moment van de 24 uur van de dag in staat een erectie krijgen wanneer u seksueel wordt geprikkeld. Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen. Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u CIALIS hebt ingenomen of als u bent van plan CIALIS in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed 0,08% of hoger), aangezien dit het risico van duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van CIALIS heeft ingenomen dan u zou mogen

Licht uw arts in.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten CIALIS in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan CIALIS bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Wanneer in deze bijsluiter van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'zeer vaak' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij ten minste 1 op de 10 patiënten die het geneesmiddel gebruiken. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'vaak' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 100 maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'soms' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 1000 maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'zelden' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 10.000 maar bij minder dan 1 op de 1000 patiënten.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, waren hoofdpijn en spijsverteringsproblemen.

Vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, omvatten, rugpijn, spierpijn, blozen in het gezicht, neusverstopping, duizeligheid, hartkloppingen, buikpijn en reflux.

Soms gemelde bijwerkingen zijn allergische reacties zoals huiduitslag en netelroos, wazig zien, zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, toegenomen transpireren, neusbloedingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk en pijn op de borst. Als u tijdens of na een seksuele activiteit pijn op de borst krijgt dan mag u GEEN nitraten gebruiken maar moet u onmiddellijk een arts waarschuwen.

Zelden gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken zijn flauwvallen, migraine en een opgezet gezicht.

In zeldzame gevallen bestaat de kans dat er na het innemen van CIALIS een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie ontstaat. Als u zo'n erectie hebt, die langer dan 4 uur blijft bestaan, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die CIALIS gebruiken. De meeste van die mannen, maar niet alle, hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met CIALIS.

Er is zelden melding gemaakt van gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente afname of verlies van gezichtsvermogen in één of beide ogen.

Bij mannen die CIALIS innamen werden sommige andere bijwerkingen gemeld die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken en daarom is hun incidentie onbekend. Deze omvatten toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, bepaalde stoornissen met betrekking op de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag en angina, ernstige huiduitslag en plotse dood met cardiale oorzaak. Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Bij één diersoort werden effecten gezien die mogelijk duiden op aantasting van de vruchtbaarheid. Daaropvolgende studies bij de mens duiden erop dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, al is er bij sommige mannen een verminderde spermaconcentratie gezien.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CIALIS

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik CIALIS niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blisterverpakking. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 30 °C. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat CIALIS

Het werkzame bestanddeel is tadalafil. Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.

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

Hoe ziet CIALIS er uit en wat is de inhoud van de verpakking

CIALIS 2,5 mg wordt geleverd als oranjegele filmomhulde tabletten. Ze zijn amandelvormig en aan één zijde gemerkt met "C 2½".

CIALIS 2,5 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 28 tabletten.

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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) limited.
Simi: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings limited
pārstāvniecība latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

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 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, lda.
Tel: +351-21-4126600

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 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

CIALIS 5 mg filmomhulde tabletten tadalafil

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is CIALIS en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u CIALIS inneemt
3. Hoe wordt CIALIS ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u CIALIS
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIALIS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

CIALIS is bestemd voor de behandeling van mannen met een erectiestoornis. Dit is aan de orde wanneer een man geen erectie kan krijgen of niet lang genoeg een erectie kan behouden die geschikt is voor seksuele activiteit.

CIALIS behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodi-esteraseremmers type 5 worden genoemd. Na seksuele prikkeling helpt CIALIS de bloedvaten in de penis ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. CIALIS werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft.

Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIALIS INNEEMT

Neem CIALIS niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor tadalafil of voor één van de andere bestanddelen van CIALIS
- als u organisch nitraat in enigerlei vorm gebruikt of een middel gebruikt dat stikstofmonoxide afgeeft (zoals amylnitriet). Dit is een groep geneesmiddelen (nitraten) die gebruikt worden voor de behandeling van angina pectoris (pijn op de borst). Er is aangetoond dat CIALIS 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
- als u een ernstige hartaandoening hebt of onlangs een hartaanval hebt gehad
- als u onlangs een beroerte hebt gehad
- als u lage bloeddruk hebt of hoge bloeddruk die niet onder controle is
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die soms omschreven wordt als “verlamming van het oog”.

Wees extra voorzichtig met CIALIS

Wees u ervan bewust dat seksuele activiteit riskant kan zijn voor patiënten met een hartaandoening omdat deze activiteit een extra inspanning van uw hart vraagt. Als u een hartaandoening hebt, vertel dit dan uw arts.

Hieronder staan redenen vermeld waarom CIALIS voor u mogelijk niet geschikt is. Als één of meer van deze redenen op u van toepassing is, praat daar dan met uw arts over voordat u dit geneesmiddel gebruikt:

- u heeft sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), multipel myeloom (beenmergkanker), leukemie (bloedcelkanker) of een misvorming van uw penis
- u heeft een ernstig leverprobleem
- u heeft een ernstig nierprobleem

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

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, stop dan de inname van CIALIS en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

CIALIS is niet bestemd voor gebruik door adolescenten jonger dan 18 jaar of door vrouwen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, omdat ze interacties kunnen geven. Dit is vooral belangrijk als u nitraten gebruikt omdat u geen CIALIS mag gebruiken als u deze geneesmiddelen gebruikt. Een type geneesmiddel met de naam alfablokker wordt soms gebruikt om hoge bloeddruk en een vergrote prostaat te behandelen. Vertel het uw arts als u behandeld wordt voor één van deze beide aandoeningen, of als u andere geneesmiddelen inneemt om hoge bloeddruk te behandelen.

Als u geneesmiddelen inneemt die een enzym kunnen remmen genaamd CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol of proteaseremmers voor de behandeling van HIV) kan de frequentie van de bijwerkingen toenemen.

Gebruik CIALIS niet samen met andere geneesmiddelen als uw arts zegt dat u dat niet moet doen.

U dient CIALIS niet te gebruiken samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een erectiestoornis.

Inname van CIALIS met voedsel en drank

U kunt CIALIS innemen met of zonder voedsel.

Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mannen die CIALIS in klinische studies innamen hebben melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op het geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van CIALIS

CIALIS bevat lactose. Als u van uw arts weet dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE WORDT CIALIS INGENOMEN

Volg bij het innemen van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Gebruik van CIALIS eenmaal daags kan nuttig zijn voor mannen die verwachten twee keer per week of vaker seksueel actief te zijn. De aanbevolen dosis is eenmaal daags 5 mg iedere dag in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. Uw arts kan afhankelijk van uw reactie op CIALIS de dosis naar 2,5 aanpassen. Tabletten CIALIS dienen via de mond te worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt CIALIS met of zonder voedsel gebruiken.

Wanneer u CIALIS eenmaal daags inneemt, bent u op elk moment van de 24 uur van de dag in staat een erectie krijgen wanneer u seksueel wordt geprikkeld. Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen. Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u CIALIS hebt ingenomen of als u bent van plan CIALIS in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed 0,08% of hoger), aangezien dit het risico van duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken.

Wat u moet doen als u meer van CIALIS heeft ingenomen dan u zou mogen

Licht uw arts in.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten CIALIS in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan CIALIS bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Wanneer in deze bijsluiters van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'zeer vaak' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij tenminste 1 op de 10 patiënten die het geneesmiddel gebruiken. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'vaak' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 100 maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'soms' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 1000 maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze 'zelden' voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 10.000 maar bij minder dan 1 op de 1000 patiënten.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, waren hoofdpijn en spijsverteringsproblemen.

Vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, omvatten rugpijn, spierpijn, blozen in het gezicht, neusverstopping, duizeligheid, hartkloppingen, buikpijn en reflux.

Soms gemelde bijwerkingen zijn allergische reacties zoals huiduitslag en netelroos, wazig zien, zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, toegenomen transpireren, neusbloedingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk en pijn op de borst. Als u tijdens of na een seksuele activiteit pijn op de borst krijgt dan mag u GEEN nitraten gebruiken maar moet u onmiddellijk een arts waarschuwen.

Zelden gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken zijn flauwvallen, migraine en een opgezet gezicht.

In zeldzame gevallen bestaat de kans dat er na het innemen van CIALIS een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie ontstaat. Als u zo'n erectie hebt, die langer dan 4 uur blijft bestaan, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die CIALIS gebruiken. De meeste van die mannen, maar niet alle, hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met CIALIS.

Er is zelden melding gemaakt van gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente afname of verlies van gezichtsvermogen in één of beide ogen.

Bij mannen die CIALIS innamen werden sommige andere bijwerkingen gemeld die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken en daarom is hun incidentie onbekend. Deze omvatten toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, bepaalde stoornissen met betrekking op de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag en angina, ernstige huiduitslag en plotse dood met cardiale oorzaak. Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Bij één diersoort werden effecten gezien die mogelijk duiden op aantasting van de vruchtbaarheid. Daaropvolgende studies bij de mens duiden erop dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, al is er bij sommige mannen een verminderde spermaconcentratie gezien.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CIALIS

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik CIALIS niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blisterverpakking. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 25 °C. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat CIALIS

Het werkzame bestanddeel is tadalafil. Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.

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

Hoe ziet CIALIS er uit en wat is de inhoud van de verpakking

CIALIS 5 mg wordt geleverd als lichtgele filmomhulde tabletten. Ze zijn amandelvormig en aan één zijde gemerkt met "C 5".

CIALIS 5 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 of 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings limited
pārstāvniecība latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

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 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, lda.
Tel: +351-21-4126600

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 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

CIALIS 10 mg filmomhulde tabletten tadalafil

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is CIALIS en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u CIALIS inneemt
3. Hoe wordt CIALIS ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u CIALIS
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIALIS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

CIALIS is bestemd voor de behandeling van mannen met een erectiestoornis. Dit is aan de orde wanneer een man geen erectie kan krijgen of niet lang genoeg een erectie kan behouden die geschikt is voor seksuele activiteit.

CIALIS behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodi-esteraseremmers type 5 worden genoemd. Na seksuele prikkeling helpt CIALIS de bloedvaten in de penis ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. CIALIS werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft.

Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIALIS INNEEMT

Neem CIALIS niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor tadalafil of voor één van de andere bestanddelen van CIALIS
- als u organisch nitraat in enigerlei vorm gebruikt of een middel gebruikt dat stikstofmonoxide afgeeft (zoals amylnitriet). Dit is een groep geneesmiddelen (nitraten) die gebruikt worden voor de behandeling van angina pectoris (pijn op de borst). Er is aangetoond dat CIALIS 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
- als u een ernstige hartaandoening hebt of onlangs een hartaanval hebt gehad
- als u onlangs een beroerte hebt gehad
- als u lage bloeddruk hebt of hoge bloeddruk die niet onder controle is
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die soms omschreven wordt als “verlamming van het oog”.

Wees extra voorzichtig met CIALIS

Wees u ervan bewust dat seksuele activiteit riskant kan zijn voor patiënten met een hartaandoening omdat deze activiteit een extra inspanning van uw hart vraagt. Als u een hartaandoening hebt, vertel dit dan uw arts.

Hieronder staan redenen vermeld waarom CIALIS voor u mogelijk niet geschikt is. Als één of meer van deze redenen op u van toepassing is, praat daar dan met uw arts over voordat u dit geneesmiddel gebruikt:

- u heeft sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), multipel myeloom (beenmergkanker), leukemie (bloedcelkanker) of een misvorming van uw penis
- u heeft een ernstig leverprobleem
- u heeft een ernstig nierprobleem

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

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, stop dan de inname van CIALIS en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

CIALIS is niet bestemd voor gebruik door adolescenten jonger dan 18 jaar of door vrouwen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, omdat ze interacties kunnen geven. Dit is vooral belangrijk als u nitraten gebruikt omdat u geen CIALIS mag gebruiken als u deze geneesmiddelen gebruikt. Een type geneesmiddel met de naam alfablokker wordt soms gebruikt om hoge bloeddruk en een vergrote prostaat te behandelen. Vertel het uw arts als u behandeld wordt voor één van deze beide aandoeningen of als u andere geneesmiddelen inneemt om hoge bloeddruk te behandelen.

Als u geneesmiddelen inneemt die een enzym kunnen remmen genaamd CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol of proteaseremmers voor de behandeling van HIV) kan de frequentie van de bijwerkingen toenemen.

Gebruik CIALIS niet samen met andere geneesmiddelen als uw arts zegt dat u dat niet moet doen.

U dient CIALIS niet te gebruiken samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een erectiestoornis.

Inname van CIALIS met voedsel en drank

U kunt CIALIS innemen met of zonder voedsel.

Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mannen die CIALIS in klinische studies innamen hebben melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op het geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van CIALIS

CIALIS bevat lactose. Als u van uw arts weet dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE WORDT CIALIS INGENOMEN

Volg bij inname van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

De gebruikelijke dosering is één 10 mg tablet voor de seksuele activiteit. Als het effect van deze dosis te laag is, kan uw arts de dosis tot 20 mg verhogen. Tabletten CIALIS moeten via de mond worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt CIALIS met of zonder voedsel gebruiken.

U kunt een CIALIS tablet tenminste 30 minuten voor seksuele activiteit innemen. CIALIS kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet. Het is belangrijk te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen. Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u CIALIS hebt ingenomen, of u bent van plan CIALIS in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico van duizeligheid bij ontstaan kan vergroten.

U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken. CIALIS 10 mg en 20 mg zijn bedoeld voor gebruik vóór de verwachte seksuele activiteit en worden niet aanbevolen voor voortdurend dagelijks gebruik.

Wat u moet doen als u meer van CIALIS heeft ingenomen dan u zou mogen

Licht uw arts in.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan CIALIS bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Wanneer in deze bijsluiter van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘zeer vaak’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij ten minste 1 op de 10 patiënten die het geneesmiddel gebruiken. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘vaak’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 100 maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘soms’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 1000 maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘zelden’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 10.000 maar bij minder dan 1 op de 1000 patiënten.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, waren hoofdpijn en spijsverteringsproblemen.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken zijn hoofdpijn en spijsverteringsproblemen.

Vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, omvatten rugpijn, spierpijn, blozen in het gezicht, neusverstopping, duizeligheid, hartkloppingen, buikpijn en reflux.

Soms gemelde bijwerkingen zijn allergische reacties zoals huiduitslag en netelroos, wazig zien, zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, toegenomen transpireren, neusbloedingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk en pijn op de borst. Als u tijdens of na een seksuele activiteit pijn op de borst krijgt dan mag u GEEN nitraten gebruiken maar moet u onmiddellijk een arts waarschuwen.

Zelden gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken zijn flauwvallen, migraine en een opgezet gezicht.

In zeldzame gevallen bestaat de kans dat er na het innemen van CIALIS een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie ontstaat. Als u zo'n erectie hebt, die langer dan 4 uur blijft bestaan, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die CIALIS gebruiken. De meeste van die mannen, maar niet alle, hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met CIALIS.

Er is zelden melding gemaakt van gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente afname of verlies van gezichtsvermogen in één of beide ogen.

Bij mannen die CIALIS innamen werden sommige andere bijwerkingen gemeld die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken en daarom is hun incidentie onbekend. Deze omvatten toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, bepaalde stoornissen met betrekking op de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag en angina, ernstige huiduitslag en plotse dood met cardiale oorzaak. Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Bij één diersoort werden effecten gezien die mogelijk duiden op aantasting van de vruchtbaarheid. Daaropvolgende studies bij de mens duiden erop dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, al is er bij sommige mannen een verminderde spermaconcentratie gezien.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CIALIS

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik CIALIS niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blisterverpakking. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 30 °C. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat CIALIS

Het werkzame bestanddeel is tadalafil. Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.

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

Hoe ziet CIALIS er uit en wat is de inhoud van de verpakking

CIALIS 10 mg wordt geleverd als licht gele filmomhulde tabletten. Ze zijn amandelvormig en aan één zijde gemerkt met "C 10".

CIALIS 10 mg is verkrijgbaar in stripverpakkingen die 4 tabletten bevatten.

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, Grootslag 1-5,
NL-3991 RA Houten, Nederland

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 6231732

France

Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings limited pārstāvniecība latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

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 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, lda
Tel: +351 21 4126600

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 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

CIALIS 20 mg filmomhulde tabletten tadalafil

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is CIALIS en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u CIALIS inneemt
3. Hoe wordt CIALIS ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u CIALIS
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIALIS EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

CIALIS is bestemd voor de behandeling van mannen met een erectiestoornis. Dit is aan de orde wanneer een man geen erectie kan krijgen of niet lang genoeg een erectie kan behouden die geschikt is voor seksuele activiteit.

CIALIS behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodi-esteraseremmers type 5 worden genoemd. Na seksuele prikkeling helpt CIALIS de bloedvaten in de penis ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. CIALIS werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft.

Het is belangrijk om te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIALIS INNEEMT

Neem CIALIS niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor tadalafil of voor één van de andere bestanddelen van CIALIS
- als u organisch nitraat in enigerlei vorm gebruikt of een middel gebruikt dat stikstofmonoxide afgeeft (zoals amylnitriet). Dit is een groep geneesmiddelen (nitraten) die gebruikt worden voor de behandeling van angina pectoris (pijn op de borst). Er is aangetoond dat CIALIS 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
- als u een ernstige hartaandoening hebt of onlangs een hartaanval hebt gehad
- als u onlangs een beroerte hebt gehad
- als u lage bloeddruk hebt of hoge bloeddruk die niet onder controle is
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die soms omschreven wordt als “verlamming van het oog”.

Wees extra voorzichtig met CIALIS

Wees u ervan bewust dat seksuele activiteit riskant kan zijn voor patiënten met een hartaandoening omdat deze activiteit een extra inspanning van uw hart vraagt. Als u een hartaandoening hebt, vertel dit dan uw arts.

Hieronder staan redenen vermeld waarom CIALIS voor u mogelijk niet geschikt is. Als één of meer van deze redenen op u van toepassing is, praat daar dan met uw arts over voordat u dit geneesmiddel gebruikt:

- u heeft sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), multipel myeloom (beenmergkanker), leukemie (bloedcelkanker) of een misvorming van uw penis
- u heeft een ernstig leverprobleem
- u heeft een ernstig nierprobleem

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

Als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen bemerkt, stop dan de inname van CIALIS en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

CIALIS is niet bestemd voor gebruik door adolescenten jonger dan 18 jaar of door vrouwen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, omdat ze interacties kunnen geven. Dit is vooral belangrijk als u nitraten gebruikt omdat u geen CIALIS mag gebruiken als u deze geneesmiddelen gebruikt. Een type geneesmiddel met de naam alfablokker wordt soms gebruikt om hoge bloeddruk en een vergrote prostaat te behandelen. Vertel het uw arts als u behandeld wordt voor één van deze beide aandoeningen of als u andere geneesmiddelen inneemt om hoge bloeddruk te behandelen.

Als u geneesmiddelen inneemt die een enzym kunnen remmen genaamd CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol of proteaseremmers voor de behandeling van HIV) kan de frequentie van de bijwerkingen toenemen.

Gebruik CIALIS niet samen met andere geneesmiddelen als uw arts zegt dat u dat niet moet doen.

U dient CIALIS niet te gebruiken samen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van een erectiestoornis.

Inname van CIALIS met voedsel en drank

U kunt CIALIS innemen met of zonder voedsel.

Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mannen die CIALIS in klinische studies innamen hebben melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op het geneesmiddel voordat u gaat autorijden of een machine bedient.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van CIALIS

CIALIS bevat lactose. Als u van uw arts weet dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE WORDT CIALIS INGENOMEN

Volg bij inname van CIALIS nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

De gebruikelijke dosering is één 10 mg tablet voor de seksuele activiteit. Als het effect van deze dosis te laag is, kan uw arts de dosis tot 20 mg verhogen. Tabletten CIALIS moeten via de mond worden ingenomen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt CIALIS met of zonder voedsel gebruiken.

U kunt een CIALIS tablet tenminste 30 minuten voor seksuele activiteit innemen. CIALIS kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet. Het is belangrijk te weten dat CIALIS niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen. Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u CIALIS hebt ingenomen, of u bent van plan CIALIS in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico van duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

U mag CIALIS NIET vaker dan eenmaal per dag gebruiken. CIALIS 10 mg en 20 mg zijn bedoeld voor gebruik vóór de verwachte seksuele activiteit en worden niet aanbevolen voor voortdurend dagelijks gebruik.

Wat u moet doen als u meer van CIALIS heeft ingenomen dan u zou mogen

Licht uw arts in.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan CIALIS bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Wanneer in deze bijsluiter van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘zeer vaak’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij ten minste 1 op de 10 patiënten die het geneesmiddel gebruiken. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘vaak’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 100 maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘soms’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 1000 maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten. Wanneer van een bijwerking wordt gezegd dat deze ‘zelden’ voorkomt dan betekent dit dat gemeld is dat die bijwerking voorkomt bij meer dan 1 op de 10.000 maar bij minder dan 1 op de 1000 patiënten.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, waren hoofdpijn en spijsverteringsproblemen.

Vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken, omvatten rugpijn, spierpijn, blozen in het gezicht, neusverstopping, duizeligheid, hartkloppingen, buikpijn en reflux.

Soms gemelde bijwerkingen zijn allergische reacties zoals huiduitslag en netelroos, wazig zien, zwelling van de oogleden, oogpijn, rode ogen, toegenomen transpireren, neusbloedingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk en pijn op de borst. Als u tijdens of na een seksuele activiteit pijn op de borst krijgt dan mag u GEEN nitraten gebruiken maar moet u onmiddellijk een arts waarschuwen.

Zelden gemelde bijwerkingen bij patiënten die CIALIS gebruiken zijn flauwvallen, migraine en een opgezet gezicht.

In zeldzame gevallen bestaat de kans dat er na het innemen van CIALIS een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie ontstaat. Als u zo'n erectie hebt, die langer dan 4 uur blijft bestaan, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die CIALIS gebruiken. De meeste van die mannen, maar niet alle, hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband hielden met CIALIS.

Er is zelden melding gemaakt van gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente afname of verlies van gezichtsvermogen in één of beide ogen.

Bij mannen die CIALIS innamen werden sommige andere bijwerkingen gemeld die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken en daarom is hun incidentie onbekend. Deze omvatten toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, bepaalde stoornissen met betrekking op de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag en angina, ernstige huiduitslag en plotse dood met cardiale oorzaak. Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Bij één diersoort werden effecten gezien die mogelijk duiden op aantasting van de vruchtbaarheid. Daaropvolgende studies bij de mens duiden erop dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, al is er bij sommige mannen een verminderde spermaconcentratie gezien.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CIALIS

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik CIALIS niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blisterverpakking. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 30 °C. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat CIALIS

Het werkzame bestanddeel is tadalafil. Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellose-natrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat.

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

Hoe ziet CIALIS er uit en wat is de inhoud van de verpakking

CIALIS 20 mg wordt geleverd als gele filmomhulde tabletten. Ze zijn amandelvormig en aan één zijde gemerkt met "C 20".

CIALIS 20 mg is verkrijgbaar in stripverpakkingen die 2, 4, 8 of 12 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., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 61 00

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 6231732

France

Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings limited pārstāvniecība latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

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 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, lda
Tel: +351 21 4126600

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 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu>