

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

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

Tadalafil Mylan 2,5 mg filmomhulde tabletten

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

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 29,74 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet ( $5,1 \pm 0,3$  mm) met 'M' ingeslagen aan de ene zijde en 'TL over 1' aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

#### Dosering

##### *Volwassen mannen*

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

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

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

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

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

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

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

### Speciale patiëntencategorieën

#### *Oudere mannen*

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

#### *Mannen met een verminderde nierfunctie*

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

#### *Mannen met een verminderde leverfunctie*

De aanbevolen dosis van tadalafil is 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Mannen met diabetes*

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Tadalafil Mylan is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film omhulde tabletten voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

In klinische studies heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP mechanisme.

Daarom is het gebruik van Tadalafil Mylan gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht in welke vorm (zie rubriek 4.5.).

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

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

- patiënten die in de voorafgaande 90 dagen een hartinfarct hebben doorgemaakt,

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

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

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

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

##### Voor de aanvang van de behandeling met Tadalafil Mylan

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

##### Cardiovasculair

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

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

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

## Visus

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5-remmers. Analyses van observationele gegevens doen een verhoogd risico vermoeden van acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Tadalafil Mylan te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

## Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

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

## Verminderde nier- en leverfunctie

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

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

## Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

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

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

## Gebruik met CYP3A4 remmers

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

## Tadalafil en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

## Lactosegehalte

Tadalafil Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natriumgehalte

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

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

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

#### Invloeden van andere stoffen op tadalafil

##### *Cytochroom P450 remmers*

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- (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 bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

##### *Transporters*

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

##### *Cytochroom P450 inductoren*

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

#### Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

##### *Nitraten*

In klinische studies heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3). Gebaseerd op de resultaten van een klinische studie, waarbij 150 personen dagelijks gedurende 7 dagen een dosis van 20 mg tadalafil kregen en 0,4 mg sublinguaal nitroglycerine op verschillende tijdstippen, duurde deze interactie meer dan 24 uur en was niet meer waarneembaar wanneer er 48 uren waren verstreken na de laatste dosis tadalafil. Bij een patiënt die een dosis tadalafil (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 tadalafil vóórdat de toediening van

nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

#### *Antihypertensiva (inclusief calciumantagonisten)*

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

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

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

#### *Riociguat*

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

#### *5-alfareductaseremmers*

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

#### *CYP1A2 substraten (bijvoorbeeld theofylline)*

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

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

#### *Ethinylestradiol en terbutaline*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen*

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

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

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

#### *Aspirine*

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

#### *Antidiabetica*

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

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

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden



uitgesloten. Tadalafil Mylan dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

#### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8.022 patiënten op tadalafil en 4.422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags..

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

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem <sup>2</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte <sup>1</sup> (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks) <sup>1</sup> Migraine <sup>2</sup> Toevallen Vorbijgaande amnesie
<i>Oogaandoeningen</i>			
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwellen oogleden Conjunctieve

			hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) <sup>23</sup> Retinale bloedvatafsluiting <sup>2</sup>
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
		Tinnitus	Plotselinge doofheid
<i>Hartaandoeningen<sup>1</sup></i>			
		Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris <sup>2</sup> Ventriculaire aritmie <sup>2</sup>
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
	Blozen	Hypotensie <sup>3</sup> Hypertensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
	Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
	Dyspepsie	Buikpijn Braken Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
		Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson- syndroom <sup>2</sup> Exfoliatieve dermatitis <sup>2</sup> Hyperhidrose (transpireren)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
	Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteten		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
		Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
		Langdurige erecties	Priapisme <sup>2</sup> Bloeding van de penis Hemospermie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
		Pijn op de borst <sup>1</sup> Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem <sup>2</sup> Plotse hartdood <sup>1,2</sup>

(1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

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

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

### Andere bijzondere patiëntengroepen

Er zijn beperkte data bij patiënten boven de 65 jaar die in klinische studies tadalafil kregen, hetzij voor de behandeling van erectiestoornissen, hetzij voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In klinische studies met tadalafil op verzoek voor de behandeling van erectiestoornissen werd diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie werden duizeligheid en diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 75 jaar.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van 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.

### Farmacodynamische effecten

Studies *in vitro* hebben laten zien dat tadalafil een selectieve PDE5-remmer is. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, en in skeletspieren, bloedplaatjes, de nieren, de longen en het cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor andere fosfodi-esterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden

aangetroffen in het hart, de hersenen, de bloedvaten, de lever en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten.

Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In drie klinische studies werd bij 1054 patiënten in hun thuissituatie de responsperiode vastgesteld op tadalafil 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 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 tadalafil (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze studies zijn afnames waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags werd aanvankelijk geëvalueerd in 3 klinische studies met 853 patiënten van verschillende leeftijd (uitersten: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% op tadalafil 5 mg en 50% op tadalafil 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. tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere 'zonodig' behandelingen met PDE5-remmers. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar tadalafil 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68% voor de tadalafil-patiënten vergeleken met 52% voor de placebopatiënten.

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.

## Pediatrische patiënten

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 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 methylcathecolglucuronide. Deze metaboliet is tenminste 13.000 maal minder potent voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

### Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 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 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de C<sub>max</sub> 41% hoger dan de C<sub>max</sub> 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 tadalafil 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 tadalafil 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

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

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil in doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een 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:

Watervrije lactose  
Poloxameer 188  
Microkristallijne cellulose (pH 101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurylsulfaat  
Colloïdale watervrije silica

### Filmomhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Triacetine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PE/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 28 en 56 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/008

EU/1/14/961/009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014

Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

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

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



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

Tadalafil Mylan 5 mg filmomhulde tabletten

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

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 59,48 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet ( $6,3 \pm 0,3$  mm) met 'M' ingeslagen aan de ene zijde en 'TL over 2' aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Behandelingen van de verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen.

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

#### Dosering

##### *Erectiestoornissen bij volwassen mannen*

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

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

De maximale dosisfrequentie is eenmaal daags.

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

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

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

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

#### *Benigne prostaathyperplasie bij volwassen mannen*

De aanbevolen dosering is 5 mg, iedere dag op ongeveer dezelfde tijd met of zonder voedsel in te nemen. Voor volwassen mannen die behandeld worden voor zowel benigne prostaathyperplasie als voor erectiestoornissen is de aanbevolen dosering eveneens 5 mg, iedere dag op ongeveer dezelfde tijd in te nemen. Patiënten die tadalafil 5 mg voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet kunnen verdragen, dienen een alternatieve therapie te overwegen omdat de werkzaamheid van tadalafil 2,5 mg voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie niet is aangetoond.

#### Speciale patiëntencategorieën

##### *Oudere mannen*

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

##### *Mannen met een verminderde nierfunctie*

Aanpassingen van de dosering zijn niet vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis voor dosering op verzoek.

Een eenmaaldaagse dosering van 2,5 of 5 mg tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als benigne prostaathyperplasie wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Mannen met een verminderde leverfunctie*

Voor de behandeling van erectiestoornissen bij gebruik van tadalafil op verzoek is de aanbevolen dosis van tadalafil 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class C); indien het wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Een eenmaaldaagse dosering tadalafil voor zowel de behandeling van erectiestoornissen als benigne prostaathyperplasie is niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis; indien deze dosering wordt voorgeschreven dient de voorschrijvend arts derhalve een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 5.2.).

##### *Mannen met diabetes*

Bij diabetespatiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Tadalafil Mylan is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg film-omhulde tabletten voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

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

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

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

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

##### Voor de aanvang van de behandeling met Tadalafil Mylan

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

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

Voorafgaand aan het instellen van de behandeling van benigne prostaathyperplasie met tadalafil dienen patiënten onderzocht te worden om de aanwezigheid van prostaatacarcinoom uit te sluiten; ook dienen ze onderzocht te worden op cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

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

## Cardiovasculair

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

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

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

## Visus

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5-remmers. Analyses van observationele gegevens doen een verhoogd risico vermoeden van acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers.

Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Tadalafil Mylan te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

## Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

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

## Verminderde nier- en leverfunctie

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

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

## Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

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.

Tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten

met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

#### Gebruik met CYP3A4 remmers

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

#### Tadalafil en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

#### Lactosegehalte

Tadalafil Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natriumgehalte

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

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

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

#### Invloeden van andere stoffen op tadalafil

##### *Cytochroom P450 remmers*

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- (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 bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

##### *Transporters*

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

### *Cytochroom P450 inductoren*

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-inductoren, zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine, kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil eveneens verlagen.

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

### *Nitraten*

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

### *Antihypertensiva (inclusief calciumantagonisten)*

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

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

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

### *Riociguat*

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

#### *5-alfareductaseremmers*

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

#### *CYP1A2 substraten (bijvoorbeeld theofylline)*

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

#### *Ethinylestradiol en terbutaline*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen*

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

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

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

#### *Aspirine*

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

### *Antidiabetica*

Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

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

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Tadalafil Mylan dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8.022 patiënten op tadalafil en 4.422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentie conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).



<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
		Overgevoelighedsreacties	Angio-oedeem <sup>2</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte <sup>1</sup> (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks) <sup>1</sup> Migraine <sup>2</sup> Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Oogaandoeningen</i>			
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) <sup>23</sup> Retinale bloedvatafsluiting <sup>2</sup>
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
		Tinnitus	Plotselinge doofheid
<i>Hartaandoeningen<sup>1</sup></i>			
		Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris <sup>2</sup> Ventriculaire aritmie <sup>2</sup>
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
	Blozen	Hypotensie <sup>3</sup> Hypertensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
	Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
	Dyspepsie	Buikpijn Braken Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
		Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson- syndroom <sup>2</sup> Exfoliatieve dermatitis <sup>2</sup> Hyperhidrose (transpireren)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
	Rugpijn		

	Sierpijn Pijn in de extremiteten		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
		Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
		Langdurige erecties	Priapisme <sup>2</sup> Bloeding van de penis Hemospermie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
		Pijn op de borst <sup>1</sup> Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem <sup>2</sup> Plotse hartdood <sup>1,2</sup>

(1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

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

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

#### Andere bijzondere patiëntengroepen

Er zijn beperkte data bij patiënten boven de 65 jaar die in klinische studies tadalafil kregen, hetzij voor de behandeling van erectiestoornissen, hetzij voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In klinische studies met tadalafil op verzoek voor de behandeling van erectiestoornissen werd diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie werden duizeligheid en diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 75 jaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Tadalafil is een selectieve, reversibele remmer van 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. Voor de behandeling van erectiestoornissen heeft tadalafil geen effect bij afwezigheid van een seksuele stimulus.

Het effect van PDE5-remming op de cGMP-concentratie in het corpus cavernosum is ook waargenomen in het gladde spierweefsel van de prostaat, de blaas en het bijbehorende vaatsysteem. De vaatverslapping die hiervan het resultaat is, verhoogt de doorbloeding, wat het mechanisme kan zijn waardoor symptomen van benigne prostaathyperplasie worden verminderd. Deze effecten op de vaten worden wellicht gecompliceerd door remming van de activiteit van de aanvoerende zenuw van de blaas en verslapping van de gladde spieren van de prostaat en de blaas.

### Farmacodynamische effecten

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

### *Erectiestoornissen*

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

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

Voor de evaluatie van tadalafil in doses van 2,5, 5 en 10 mg eenmaal daags werden aanvankelijk 3 klinische studies uitgevoerd met 853 patiënten van verschillende leeftijd (uitersten: 21 en 82 jaar) en etnische afkomst met een erectiestoornis in verschillende maten van ernst (licht, matig, ernstig) en met verschillende etiologieën. In de twee primaire werkzaamheidsstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67% op tadalafil 5 mg en 50% op tadalafil 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. tadalafil 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28% voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere ‘zonodig’ behandelingen met PDE5-remmers. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar tadalafil 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68% voor de tadalafil-patiënten vergeleken met 52% voor de placebopatiënten.

### *Benigne prostaathyperplasie*

Tadalafil werd in 4 klinische studies van 12 weken onderzocht, waarbij 1500 patiënten met verschijnselen en symptomen van benigne prostaathyperplasie waren betrokken. De verbeteringen in de totale *international prostate symptom score* waren in de 4 studies -4,8, -5,6, -6,1 en -6,3 met tadalafil 5 mg ten opzichte van -2,2, -3,6, -3,8 en -4,4 met placebo. De verbeteringen in de totale *international prostate symptom score* vonden al in de eerste week plaats. In een van de studies, waarin ook tamsulosine 0,4 mg als een actieve comparator werd gebruikt, waren de verbeteringen in totale *international prostate symptom score* met tadalafil 5 mg, tamsulosine en placebo respectievelijk -6,3, -5,7 en -4,2.

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

Het behoud van het effect werd geëvalueerd in een open label uitbreiding van een van de studies, die aantoonde dat de verbetering in totale *international prostate symptom score* die bij 12 weken te zien was, behouden bleef tot na 1 jaar additionele behandeling met tadalafil 5 mg.

### Pediatrische patiënten

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek van tadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroiden. Het onderzoek behelsde een 48 weken

durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep ( $p=0,307$ ) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg.kg-groep ( $p = 0,538$ ). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD patiënten die corticosteroïden krijgen.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 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 methylcathecolglucuronide. Deze metaboliet is tenminste 13.000 maal minder potent voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

### Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 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 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil ongeveer bij proefpersonen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij proefpersonen met nierfalen in het eindstadium die gedialyseerd werden. Bij hemodialysepatiënten was de  $C_{max}$  41% hoger dan de  $C_{max}$  waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

### *Leverinsufficiëntie*

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij proefpersonen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde proefpersonen wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Als tadalafil 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

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

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil in doses van 25 mg/kg/dag (resultierend in ten minste een 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:

Watervrije lactose  
Poloxameer 188  
Microkristallijne cellulose (pH 101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurylsulfaat  
Colloïdale watervrije silica

Filmomhulling:

Lactosemonohydraat,  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Triacetine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PE/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 14, 28, 30, 56, 84 en 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014

EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014  
Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

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

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



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten  
Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

#### *Hulpstof met bekend effect:*

Elke filmomhulde tablet bevat 118,96 mg lactose.

### Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

#### *Hulpstof met bekend effect:*

Elke filmomhulde tablet bevat 237,92 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet. (tablet).

### Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

Een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet ( $8,1 \pm 0,3$  mm) met 'M' ingeslagen aan de ene zijde en 'TL3' aan de andere zijde.

### Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten

Een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet ( $10,7 \pm 0,3$  mm) met 'M' ingeslagen aan de ene zijde en 'TL4' op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### *Volwassen mannen*

In het algemeen is de aanbevolen dosis van 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 ten minste 30 minuten vóór de seksuele activiteit worden ingenomen.

De maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

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

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

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

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

## Speciale patiëntencategorieën

### *Oudere mannen*

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

### *Mannen met een verminderde nierfunctie*

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

### *Mannen met een verminderde leverfunctie*

De aanbevolen dosis van tadalafil is 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh 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 de rubrieken 4.4 en 5.2.)

### *Mannen met diabetes*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Tadalafil Mylan 10 mg en 20 mg filmomhulde tabletten kunnen niet worden gedeeld en moeten heel worden doorgeslikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

- patiënten die 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.

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

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

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

#### Voor de aanvang van de behandeling met Tadalafil Mylan

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).

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

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

### Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire 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 tadalafil, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

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

### Visus

Visusstoornissen en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5 remmers. Analyses van observationele gegevens doen een verhoogd risico vermoeden van acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5 remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Tadalafil Mylan stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen. (zie rubriek 4.3).

### Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

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

### Verminderde leverfunctie

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

### Priapisme en anatomische afwijkingen van de penis

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

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

### Gebruik met CYP3A4 remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil 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)

#### Tadalafil en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht.

De patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij Tadalafil Mylan in dergelijke combinaties niet moeten gebruiken.

#### Lactosegehalte

Tadalafil Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natriumgehalte

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

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

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

##### *Cytochroom P450 remmers*

Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC-(Area Under the Curve) en de C<sub>max</sub>-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<sub>max</sub> met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogt de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>. 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 bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

##### *Transporters*

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

##### *Cytochroom P450 inductoren*

Een CYP3A4 inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88%, ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde

werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductors zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine kunnen de plasmaconcentratie van tadalafil ook verlagen.

#### Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

##### *Nitraten*

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

##### *Antihypertensiva (inclusief calciumantagonisten)*

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

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

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil 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 thiaziden, 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 klinischfarmacologische 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, die (met uitzondering van alfa-blokkers –zie hierboven-), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-3-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

##### *Riociguat*

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig

klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *5-alfareductaseremmers*

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

#### *CYP1A2 substraten (bijvoorbeeld theofylline)*

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esterase 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.

#### *Ethinylestradiol en terbutaline*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen*

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

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

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

#### *Aspirine*

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

#### *Antidiabetica*

Specifieke interactie onderzoeken met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

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

Tadalafil Mylan is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van tadalafil in de moedermelk zien. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Tadalafil Mylan dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8.022 patiënten op tadalafil en 4.422 patiënten op placebo deelnamen) voor behandeling van erectiestoornissen op verzoek en eenmaal daags, en voor behandeling van benigne prostaathyperplasie eenmaal daags.

Frequentie conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem <sup>2</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			



	Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte <sup>1</sup> (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks) <sup>1</sup> Migraine <sup>2</sup> Toevallen Voorbijgaande amnesie
<i>Oogaandoeningen</i>			
		Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwellen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) <sup>23</sup> Retinale bloedvatafsluiting <sup>2</sup>
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
		Tinnitus	Plotselinge doofheid
<i>Hartaandoeningen<sup>1</sup></i>			
		Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris <sup>2</sup> Ventriculaire aritmie <sup>2</sup>
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
	Blozen	Hypotensie <sup>3</sup> Hypertensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
	Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
	Dyspepsie	Buikpijn Braken Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
		Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson- syndroom <sup>2</sup> Exfoliatieve dermatitis <sup>2</sup> Hyperhidrose (transpireren)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
	Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			

		Hematurie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
		Langdurige erecties	Priapisme <sup>2</sup> Bloeding van de penis Hemospermie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
		Pijn op de borst <sup>1</sup> Perifeer oedeem	Gezichtsoedeem <sup>2</sup> Plotse hartdood <sup>1,2</sup>

(1) De meeste patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

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

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

### Andere bijzondere patiëntengroepen

Er zijn beperkte data bij patiënten boven de 65 jaar die in klinische studies tadalafil kregen, hetzij voor de behandeling van erectiestoornissen, hetzij voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In klinische studies met tadalafil op verzoek voor de behandeling van erectiestoornissen werd diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 65 jaar. In klinische studies met tadalafil 5 mg eenmaal daags voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie werden duizeligheid en diarree frequenter gerapporteerd bij patiënten boven de 75 jaar.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Tadalafil is een 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.

### Farmacodynamische effecten

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In drie klinische studies werd bij 1054 patiënten, in hun thuis situatie, de respons periode vastgesteld van tadalafil. 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 tadalafil (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze studies zijn afnames waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

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

72% voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45%, 42% en 19% bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitsstudies was 75% van de gemeenschappen succesvol bij de met tadalafil behandelde patiënten, in vergelijking met 32% bij placebo.

In een 12 weekse studie uitgevoerd bij 186 patiënten (142 tadalafil, 44 placebo) met erectiel disfunctioneren secundair aan ruggenmergletsel, verbeterde tadalafil significant het erectiel functioneren tot een gemiddeld 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.

### Pediatrische patiënten

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

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

## **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 tadalafil met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, 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 metabooliet.

### 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 metaboolieten, 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 patiëntencategorieën

#### *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 dosis aanpassing.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij klinisch-farmacologische studies, waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatinine klaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatinine klaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de C<sub>max</sub> 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 tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### *Patiënten met 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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten

bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekend vrij geneesmiddel bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en 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:

Watervrije lactose  
Poloxameer 188  
Microkristallijne cellulose (pH 101)  
Povidon (K-25)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurylsulfaat  
Colloïdale watervrije silica

#### Filmcoating:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Triacetine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PE/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

#### Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 4, 12 en 24 tabletten.

#### Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 2, 4, 8,12 en 24 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

#### Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/961/001  
EU/1/14/961/010  
EU/1/14/961/011

#### Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/961/002  
EU/1/14/961/003  
EU/1/14/961/004  
EU/1/14/961/005  
EU/1/14/961/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014

Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

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

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

## **BIJLAGE II**

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



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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road, Dublin 13  
Ierland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom 2900  
Hongarije

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germany

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant, die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

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

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

• **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

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

## **A. ETIKETERING**

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

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 2,5 mg filmomhulde tabletten  
tadalafil

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

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Eenmaal daags

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/008  
EU/1/14/961/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tadalafil Mylan 2,5 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 2,5 mg tabletten  
tadalafil

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

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

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

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 5 mg filmomhulde tabletten  
tadalafil

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

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Eenmaal daags

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**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 DEHANDEL BRENGEN**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014  
EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tadalafil Mylan 5 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 5 mg tabletten  
tadalafil

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

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

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

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten  
tadalafil

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

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

4 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten  
24 filmomhulde tabletten

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/001  
EU/1/14/961/010  
EU/1/14/961/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tadalafil Mylan 10 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 10 mg tabletten  
tadalafil

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

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

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

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten  
tadalafil

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

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

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

EU/1/14/961/002  
EU/1/14/961/003  
EU/1/14/961/004  
EU/1/14/961/005  
EU/1/14/961/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tadalafil Mylan 20 mg

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



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

PC:

SN:

NN:

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tadalafil Mylan 20 mg tabletten  
tadalafil

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

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tadalafil Mylan 2,5 mg filmomhulde tabletten** tadalafil

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

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

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

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

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

Tadalafil Mylan is bestemd voor de behandeling van volwassen 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. Tadalafil heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat tadalafil 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. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

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

- U bent allergisch voor tadalafil of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U gebruikt een organisch nitraat in een of andere vorm of een middel 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 tadalafil de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U heeft een ernstige hartaandoening of in de laatste 90 dagen een hartaanval gehad.
- U heeft in de laatste 6 maanden een beroerte gehad.
- U heeft een lage bloeddruk of hoge bloeddruk die niet onder controle is.
- U heeft ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterior oogzenuwlijden (NAION), een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog”.

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

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

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

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 heeft, vertel dit dan uw arts.

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft:

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

Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die

- een bekkenoperatie hebben ondergaan,
- algehele of gedeeltelijke verwijdering van de prostaatklie, waarbij de zenuwbanen van de prostaat zijn doorgesneden (radicale niet-zenuwsparende prostatectomie) hebben ondergaan.

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

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

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

Gebruikt u naast Tadalafil Mylan nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Neem Tadalafil Mylan niet als u al nitraten inneemt.

Sommige geneesmiddelen worden beïnvloed door Tadalafil Mylan of kunnen invloed hebben op hoe Tadalafil Mylan werkt. Vertel uw arts of apotheker als u al de volgende geneesmiddelen neemt:

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten in verband met benigne prostaathypertrofie te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol tabletten (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling AIDS of hiv-infectie,

- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine, erytromicine, claritromycine of itraconazol,
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

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

Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed de Tadalafil Mylan zal werken en moet met voorzichtigheid worden ingenomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u Tadalafil Mylan heeft ingenomen of als u van plan bent Tadalafil Mylan in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico op duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

#### **Vruchtbaarheid**

Bij honden die werden behandeld was er minder spermaproductie in de testes. Een vermindering in sperma is ook gezien bij sommige mannen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten leiden tot gebrek aan vruchtbaarheid.

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

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

#### **Tadalafil Mylan bevat lactose**

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

#### **Tadalafil Mylan bevat natrium**

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

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

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

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 5 mg iedere dag in te nemen op ongeveer hetzelfde tijdstip. Uw arts kan afhankelijk van uw reactie op Tadalafil Mylan de dosis verlagen naar 2,5 mg. Dit zal gegeven worden als een tablet van 2,5 mg. Neem Tadalafil Mylan niet vaker in dan een keer per dag.

Tadalafil Mylan tabletten zijn alleen bedoeld voor oraal gebruik door mannen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt Tadalafil Mylan met of zonder voedsel gebruiken.

Gebruik van Tadalafil Mylan eenmaal daags kan nuttig zijn voor mannen die verwachten twee keer per week of vaker seksueel actief te zijn.

Wanneer u Tadalafil Mylan 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.

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

Licht uw arts in. U kunt bijwerkingen krijgen zoals beschreven in rubriek 4.

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

Neem uw dosis zodra u zich dat herinnert, maar neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. U mag de Tadalafil Mylan niet meer dan 1 keer per dag innemen.

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

### **Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Mylan en zoek dan direct medische hulp:**

- Allergische reacties waaronder huiduitslag (doet zich soms voor).
- Pijn op de borst - gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (doet zich soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van tadalafil (doet zich zelden voor). Als u zo'n erectie heeft en het houdt langer dan 4 uur aan, neem dat direct contact op met uw arts.
- U kunt ineens niet meer zien (doet zich zelden voor).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

#### **Vaak** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

#### **Soms** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid, braken, reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademen, aanwezigheid van bloed in de urine, verlengde erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwelling van de handen, voeten of enkels en vermoeidheid.

#### **Zelden** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de oogleden, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpireren.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die tadalafil gebruiken. De meeste van die mannen, hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen.

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

**Sommige andere bijwerkingen** die zich **zelden** voordoen bij mannen die tadalafil innamen die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken. Deze omvatten:

- migraine, opgezet gezicht, ernstige allergische reactie die ervoor zorgt dat het gezicht en de keel opzwellen, ernstige huiduitslag, bepaalde stoornissen met betrekking tot de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag, angina en plotse dood met cardiale oorzaak.

De bijwerking duizeligheid is vaker gemeld bij mannen boven de 75 jaar die tadalafil gebruiken.

Diarree is vaker gemeld bij mannen boven de 65 jaar die tadalafil gebruiken.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: watervrije lactose (zie rubriek 2 'Tadalafil Mylan bevat lactose'), poloxameer 188, microkristallijne cellulose (pH 101), povidon (K-25), croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, watervrije colloïdale silica.  
Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), triacetine

### Hoe ziet Tadalafil Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tadalafil Mylan 2,5 mg is een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'TL over 1' aan de andere zijde.

Tadalafil Mylan 2,5 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 28 en 56 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*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

#### *Fabrikant*

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Ierland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hongarije



Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germany

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.

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**  
BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**  
Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Mylan Denmark ApS  
Tel: + 45 28 11 69 32

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti (Estonia)**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**  
Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**  
Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**  
Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis LtdTel: + 357 22207723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

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

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tadalafil Mylan 5 mg filmomhulde tabletten**

tadalafil

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

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

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

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

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

Tadalafil Mylan bevat de actieve stof tadalafil, die behoort tot een groep geneesmiddelen die fosfodiesteraseremmers type 5 worden genoemd.

Tadalafil Mylan wordt gebruikt voor de behandeling van mannen met:

- **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. Het is gebleken dat tadalafil de mogelijkheid om een erectie te krijgen, geschikt voor seksuele activiteit, significant verbetert.  
Na seksuele prikkeling helpt Tadalafil Mylan de bloedvaten in de penis te ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. Tadalafil Mylan werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft. Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Mylan voor de behandeling van erectiestoornis 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.
- verschijnselen aan de urinewegen die in verband staan met een veel voorkomende aandoening die benigne prostaathyperplasie wordt genoemd. Dit houdt in dat de prostaatklier groter wordt met de leeftijd. Verschijnselen zijn onder andere moeilijkheden bij het gaan plassen, het gevoel de blaas niet helemaal te leeg te plassen en vaker moeten plassen, ook 's nachts. Tadalafil verbetert de bloedstroom naar de prostaat en de blaas en ontspant de spieren hiervan; dit kan de verschijnselen van benigne prostaathyperplasie verminderen. Gebleken is dat tadalafil deze verschijnselen op de urinewegen binnen 1 tot 2 weken na het begin van de behandeling verbetert.

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

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

- U bent allergisch voor tadalafil of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U gebruikt een organisch nitraat een of andere vorm of een middel 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 tadalafil de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U heeft een ernstige hartaandoening of in de laatste 90 dagen een hartaanval gehad.
- U heeft in de laatste 6 maanden een beroerte gehad.
- U heeft een lage bloeddruk of hoge bloeddruk die niet onder controle is.
- U heeft ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterior oogzenuwlijden (NAION), een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog”.
- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals Tadalafil Mylan, bleken het bloeddrukverlagend effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

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

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

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 heeft, vertel dit dan uw arts.

Omdat benigne prostaathyperplasie en prostaatkanker dezelfde verschijnselen kunnen hebben, zal uw arts u op prostaatkanker controleren voordat begonnen wordt met de behandeling met tadalafil tegen benigne prostaathyperplasie. Tadalafil wordt niet gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker.

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft:

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

Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die:

- een bekkenoperatie hebben ondergaan,
- algehele of gedeeltelijke verwijdering van de prostaatklier, waarbij de zenuwbanen van de prostaat zijn doorgesneden (radicale niet-zenuwsparende prostatectomie) hebben ondergaan.

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

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

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

Gebruikt u naast Tadalafil Mylan nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Neem Tadalafil Mylan niet in als u al nitraten inneemt.

Sommige geneesmiddelen worden beïnvloed door Tadalafil Mylan of kunnen invloed hebben op hoe Tadalafil Mylan werkt. Vertel uw arts of apotheker als u al de volgende geneesmiddelen neemt:

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten in verband met benigne prostaathypertrofie te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol tabletten (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling AIDS of hiv-infectie,
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine, erytromicine, claritomycline of intraconazol,
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

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

Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed Tadalafil Mylan zal werken en moet met voorzichtigheid worden ingenomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u Tadalafil Mylan heeft ingenomen of als u van plan bent Tadalafil Mylan in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico op duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

### **Vruchtbaarheid**

Bij honden die werden behandeld was er minder spermaproductie in de testes. Een vermindering in sperma is ook gezien bij sommige mannen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten leiden tot gebrek aan vruchtbaarheid.

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

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

### **Tadalafil Mylan bevat lactose**

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

### **Tadalafil Mylan bevat natrium**

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

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

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

### **Voor de behandeling van erectiestoornissen**

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 Tadalafil Mylan de dosis verlagen naar 2,5 mg. Dit zal gegeven worden als een tablet van 2,5 mg.

Neem Tadalafil Mylan niet vaker in dan een keer per dag.

Wanneer u Tadalafil Mylan 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. Eenmaaldaags gebruik van Tadalafil Mylan is mogelijk nuttig voor mannen die verwachten twee keer of vaker per week seksueel actief te zijn.

### **Voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie**

De dosis is één tablet van 5 mg in te nemen eenmaal daags op ongeveer dezelfde tijd van de dag.

Als u benigne prostaathyperplasie heeft en erectiestoornis, blijft de dosis één tablet van 5 mg per dag.

Neem Tadalafil Mylan niet vaker dan eenmaal per dag in.

Tadalafil Mylan tabletten zijn alleen bedoeld voor oraal gebruik door mannen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt Tadalafil Mylan met of zonder voedsel gebruiken.

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

Licht uw arts in. U kunt bijwerkingen krijgen zoals beschreven in rubriek 4.

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

Neem uw dosis zodra u zich dat herinnert, maar neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. U mag Tadalafil Mylan niet meer dan 1 keer per dag innemen.

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

### **Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Mylan en zoek dan directe medische hulp:**

- Allergische reactie waaronder huiduitslag (doet zich soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (doet zich soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van tadalafil (doet zich zelden voor). Als u zo'n erectie heeft en het houdt langer dan 4 uur aan, neem dan direct contact op met uw arts.
- U kunt ineens niet meer zien (doet zich zelden voor).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

#### **Vaak** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

#### **Soms** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid, braken, reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademen, aanwezigheid van bloed in de urine, verlengde erectie, hartkloppingen, een snelle

hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwelling van de handen, voeten of enkels en vermoeidheid.

**Zelden** ( treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de oogleden, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpireren.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die tadalafil gebruiken. De meeste van die mannen hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen.

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

**Sommige andere bijwerkingen** die zich **zelden** voordoen bij mannen die tadalafil innamen die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken. Deze omvatten:

- migraine, opgezet gezicht, ernstige allergische reactie die ervoor zorgt dat het gezicht en de keel opzwellen, ernstige huiduitslag, bepaalde stoornissen met betrekking tot de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag, angina en plotse dood met cardiale oorzaak.

De bijwerking duizeligheid is vaker gemeld bij mannen boven de 75 jaar die tadalafil gebruiken. Diarree is vaker gemeld bij mannen boven de 65 jaar die tadalafil gebruiken.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

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

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

- De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: watervrije lactose (zie rubriek 2 'Tadalafil Mylan bevat lactose'), poloxameer 188, microkristallijne cellulose (pH 101), povidon (K-25), croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, watervrije colloïdale silica.  
Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), triacetine.

**Hoe ziet Tadalafil Mylan er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tadalafil Mylan 5 mg is een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'TL over 2' aan de andere zijde.

Tadalafil Mylan 5 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 56, 84 en 98 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*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

*Fabrikant*

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Ierland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hongarije

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germany

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.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288



**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tel: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis LtdTel: + 357 22207723

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 05580

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

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

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tadalafil Mylan 10 mg filmomhulde tabletten**

tadalafil

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

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

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

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

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

Tadalafil Mylan is bestemd voor de behandeling van volwassen 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. Tadalafil heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Mylan 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. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

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

- U bent allergisch voor tadalafil of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U gebruikt een organisch nitraat een of andere vorm of een middel 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 tadalafil de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U heeft een ernstige hartaandoening of in de laatste 90 dagen een hartaanval gehad.
- U heeft in de laatste 6 maanden een beroerte gehad.
- U heeft een lage bloeddruk of hoge bloeddruk die niet onder controle is.

- U heeft ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog”.
- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals Tadalafil Mylan, bleken het bloeddrukverlagend effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

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

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

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 heeft, vertel dit dan uw arts.

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft:

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

Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die:

- een bekkenoperatie hebben ondergaan,
- algehele of gedeeltelijke verwijdering van de prostaatklier, waarbij de zenuwbanen van de prostaat zijn doorsneden (radicale niet-zenuwsparende prostatectomie) hebben ondergaan.

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

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

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

Gebruikt u naast Tadalafil Mylan nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Neem Tadalafil Mylan niet in als u al nitraten inneemt.

Sommige geneesmiddelen worden beïnvloed door de Tadalafil Mylan of kunnen invloed hebben op hoe Tadalafil Mylan werkt. Vertel uw arts of apotheker als u al de volgende geneesmiddelen neemt:

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten in verband met benigne prostaathypertrofie te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),

- geneesmiddelen zoals ketoconazol tabletten (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling AIDS of hiv-infectie,
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine, erytromicine, claritomycline of intraconazol,
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

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

Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed de Tadalafil Mylan zal werken en moet met voorzichtigheid worden ingenomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u Tadalafil Mylan heeft ingenomen, of u bent van plan Tadalafil Mylan in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico op duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

### **Vruchtbaarheid**

Bij honden die werden behandeld was er minder spermaproductie in de testes. Een vermindering in sperma is ook gezien bij sommige mannen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten leiden tot gebrek aan vruchtbaarheid.

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

Sommige mannen die tadalafil in klinische studies innamen hebben melding gemaakt van duizeligheid. Controleer nauwkeurig hoe u reageert op de tabletten voordat u gaat autorijden of een machine gebruikt.

### **Tadalafil Mylan bevat lactose**

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

### **Tadalafil Mylan bevat natrium**

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

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

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

De aanbevolen startdoserings is één 10 mg tablet vóór de seksuele activiteit. Als het effect van deze dosis te laag is, kan uw arts de dosis tot 20 mg verhogen. Tadalafil Mylan tabletten moeten via de mond worden ingenomen.

U kunt een tadalafil-tablet ten minste 30 minuten voor de seksuele activiteit innemen. Tadalafil kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet.

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

Tadalafil Mylan tabletten zijn alleen bedoeld voor oraal gebruik door mannen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt Tadalafil Mylan met of zonder voedsel gebruiken.

### **Heeft u teveel van dit middel gebruikt?**

Licht uw arts in. U kunt bijwerkingen krijgen zoals beschreven in rubriek 4.

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

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

#### **Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Mylan en zoek dan directe medische hulp:**

- Allergische reactie waaronder huiduitslag (doet zich soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (doet zich soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van tadalafil (doet zich zelden voor). Als u zo'n erectie heeft en het houdt langer dan 4 uur aan, neem dan direct contact op met uw arts.
- U kunt ineens niet meer zien (doet zich zelden voor).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

#### **Vaak** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in de extremiteiten, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

#### **Soms** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid, braken, reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademen, aanwezigheid van bloed in de urine, verlengde erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwelling van de handen, voeten of enkels en vermoeidheid.

#### **Zelden** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de oogleden, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpireren.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die tadalafil gebruiken. De meeste van die mannen hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen.

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

**Sommige andere bijwerkingen** die zich **zelden** voordoen bij mannen die tadalafil innamen die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken. Deze omvatten:

- migraine, opgezet gezicht, ernstige allergische reactie die ervoor zorgt dat het gezicht en de keel opzwellen, ernstige huiduitslag, bepaalde stoornissen met betrekking tot de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag, angina en plotse dood met cardiale oorzaak.

De bijwerking duizeligheid is vaker gemeld bij mannen boven de 75 jaar die tadalafil gebruiken.

Diarree is vaker gemeld bij mannen boven de 65 jaar die tadalafil gebruiken.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: watervrije lactose (zie rubriek 2 'Tadalafil Mylan bevat lactose'), poloxameer 188, microkristallijne cellulose (pH 101), povidon (K-25), croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, watervrije colloïdale silica.  
Filmcoating: lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), triacetine.

### Hoe ziet Tadalafil Mylan er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tadalafil Mylan 10 mg is een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'TL3' aan de andere zijde.

Tadalafil Mylan 10 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 4, 12 en 24 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*  
Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

*Fabrikant*  
McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Ierland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900

## Hongarije

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germany

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.

## **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

## **Lietuva (Lithuania)**

BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

## **България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
• Тел: +359 2 44 55 400

## **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

## **Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

## **Magyarország (Hungary)**

Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

## **Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tel: + 45 28 11 69 32

## **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

## **Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

## **Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

## **Eesti (Estonia)**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

## **Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

## **Ελλάδα (Greece)**

Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

## **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418



**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Tel: + 357 222 077 23

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

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

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tadalafil Mylan 20 mg filmomhulde tabletten**

tadalafil

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

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

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

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

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

Tadalafil Mylan is bestemd voor de behandeling van volwassen 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. Tadalafil heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat tadalafil 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. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

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

- U bent allergisch voor tadalafil of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten.
- Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U gebruikt een organisch nitraat een of andere vorm of een middel 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 tadalafil de werking van deze geneesmiddelen versterkt. Als u nitraat in welke vorm dan ook gebruikt of niet zeker weet of u dat gebruikt, vertel dat dan aan uw arts.
- U heeft een ernstige hartaandoening of in de laatste 90 dagen een hartaanval gehad.
- U heeft in de laatste 6 maanden een beroerte gehad.
- U heeft een lage bloeddruk of hoge bloeddruk die niet onder controle is.

- U heeft ooit verlies van het gezichtsvermogen gehad vanwege niet-arterieel ischemisch anterieur oogzenuwlijden (NAION), een toestand die omschreven wordt als “verlamming van het oog”.
- U gebruikt riociguat. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (dit is hoge bloeddruk in de longen als gevolg van bloedstolsels) te behandelen. PDE5-remmers, zoals Tadalafil Mylan, bleken het bloeddrukverlagend effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

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

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

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 heeft, vertel dit dan uw arts.

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft:

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

Het is niet bekend of tadalafil werkzaam is bij patiënten die:

- een bekkenoperatie hebben ondergaan,
- algehele of gedeeltelijke verwijdering van de prostaatklief, waarbij de zenuwbanen van de prostaat zijn doorsneden (radicale niet-zenuwsparende prostatectomie) hebben ondergaan.

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

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

Tadalafil Mylan is niet bestemd voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

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

Gebruikt u naast Tadalafil Mylan nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Neem Tadalafil Mylan niet in als u al nitraten inneemt.

Sommige geneesmiddelen worden beïnvloed door Tadalafil Mylan of kunnen invloed hebben op hoe Tadalafil Mylan werkt. Vertel uw arts of apotheker als u al de volgende geneesmiddelen neemt:

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten in verband met benigne prostaathypertrofie te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),

- geneesmiddelen zoals ketoconazol tabletten (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling AIDS of hiv-infectie,
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine, erytromicine, claritomycline of itraconazol,
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

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

Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed de Tadalafil Mylan zal werken en moet met voorzichtigheid worden ingenomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u Tadalafil Mylan heeft ingenomen, of u bent van plan Tadalafil Mylan in te nemen, vermijd dan buitensporig drinken (alcoholspiegel in het bloed van 0,08% of hoger), aangezien dit het risico op duizeligheid bij opstaan kan vergroten.

#### **Vruchtbaarheid**

Bij honden die werden behandeld was er minder spermatoïdenproductie in de testes. Een vermindering in sperma is ook gezien bij sommige mannen. Het is onwaarschijnlijk dat deze effecten leiden tot gebrek aan vruchtbaarheid.

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

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

#### **Tadalafil Mylan bevat lactose**

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

#### **Tadalafil Mylan bevat natrium**

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

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

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

De aanbevolen startdosering is één 10 mg tablet vóór de seksuele activiteit. U heeft echter de dosis van één tablet van 20 mg gekregen omdat uw arts besloten heeft dat de aanbevolen dosis van 10 mg te zwak voor u is.

U kunt een tadalafil-tablet ten minste 30 minuten voor seksuele activiteit innemen. Tadalafil Mylan kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet.

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

Tadalafil-tabletten zijn alleen bedoeld voor oraal gebruik door mannen. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water. U kunt Tadalafil Mylan met of zonder voedsel gebruiken.

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

Licht uw arts in. U kunt bijwerkingen ervaren zoals beschreven in rubriek 4.

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

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

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

#### **Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Mylan en zoek dan directe medische hulp:**

- Allergische reactie waaronder huiduitslag (doet zich soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (doet zich soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van tadalafil (doet zich zelden voor). Als u zo'n erectie heeft en het houdt langer dan 4 uur aan, neem dan direct contact op met uw arts.
- U kunt ineens niet meer zien (doet zich zelden voor).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

#### **Vaak** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in de extremiteiten, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

#### **Soms** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid, braken, reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademen, aanwezigheid van bloed in de urine, verlengde erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwelling van de handen, voeten of enkels en vermoeidheid.

#### **Zelden** (treden mogelijk op bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de oogleden, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpireren.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die tadalafil gebruiken. De meeste van die mannen hadden al hartproblemen voordat ze dit geneesmiddel innamen.

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

**Sommige andere bijwerkingen** die zich **zelden** voordoen bij mannen die tadalafil innamen werden sommige andere bijwerkingen met een geschatte frequentie van zelden gemeld die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken. Deze omvatten:

- migraine, opgezet gezicht, ernstige allergische reactie die ervoor zorgt dat het gezicht en de keel opzwellen, ernstige huiduitslag, bepaalde stoornissen met betrekking tot de bloedtoevoer naar de ogen, onregelmatige hartslag, angina en plotse dood met cardiale oorzaak.

De bijwerking duizeligheid is vaker gemeld bij mannen boven de 75 jaar die tadalafil gebruiken. Diarree is vaker gemeld bij mannen boven de 65 jaar die tadalafil gebruiken.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: watervrije lactose (zie rubriek 2 ‘Tadalafil Mylan bevat lactose’), poloxameer 188, microkristallijne cellulose (pH 101), povidon (K-25), croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat, watervrije colloïdale silica.  
Filmcoating: lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), triacetine.

### Hoe ziet Tadalafil Mylan er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tadalafil Mylan 20 mg is een lichtgele, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tablet met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘TL4’ aan de andere zijde.

Tadalafil Mylan 20 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 2, 4, 8, 12 en 24 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*

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Frankrijk

#### *Fabrikant*

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Ierland

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hongarije

Generics [UK] Limited

Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan UK Healthcare Limited  
Building 20, Station Close  
Potters Bar, EN6 1TL  
Verenigd Koninkrijk

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germany

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.

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**  
BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**  
Mylan EPD Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Mylan Denmark ApS  
Tel: + 45 28 11 69 32

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti (Estonia)**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**  
Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**  
Generics Pharma Hellas EPE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**  
Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Tel: + 357 222 077 23

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 05580

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

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