BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 87 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Licht oranjegeel en amandelvormige tabletten van 8,58 mm bij 5,23 mm, aan één zijde gemerkt met "C 2½".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Lilly 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 Lilly vaak verwachten te gebruiken (d.w.z. ten minste twee keer per week), kan een regime van eenmaal daags de laagste dosis Tadalafil Lilly 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met een verminderde leverfunctie
De aanbevolen dosis van Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tadalafil Lilly is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg filmomhulde tabletten.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 Lilly gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 fosfodi-esterase-5 (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 Lilly

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 vasodilaterende eigenschappen, resulterend in milde en voorbijgaande verlagingen van de bloeddruk (zie rubriek 5.1) en als zodanig het hypotensieve effect van nitraten versterkend (zie rubriek 4.3).

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

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, inclusief myocardinfarct, plotselinge dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, TIA (transient ischemic attack), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn in de postmarketingfase en/of klinische studies gemeld. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan Tadalafil Lilly, 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 Lilly bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil en doxazosine wordt niet aanbevolen.

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van Tadalafil Lilly en andere PDE5-remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren

analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van Tadalafil Lilly 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 bindweefselaandoeningen), moet patiënten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken in geval van plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies.

Verminderde nier- en leverfunctie

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

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van Tadalafil Lilly aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Toediening eenmaal daags is niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Als Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is onderzoek naar interacties uitgevoerd met 10 mg 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 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 Lilly 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 Lilly (2,5 mg – 20 mg) krijgt voorgeschreven en bij wie in een levensbedreigende situatie toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht moet derhalve ten minste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis Tadalafil Lilly 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 bloeddrukverlagende 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 dosis 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), angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers –zie hierboven–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-3 studies 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 bloeddrukverlagende 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 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.

Acetylsalicylzuur
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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Tadalafil Lilly heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly. 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 Lilly zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Lijst met 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 Lilly 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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheids-reacties	Angio-oedeem[2]	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte[1] (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks)[1] Migraine[2] Toevallen[2] Voorbijgaande amnesie	

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Oogaandoeningen			Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwollen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION)[2] Retinale bloedvatafsluiting[2]	Centrale sereuze chorioretino-pathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	Plotselinge doofheid	
Hartaandoeningen[1]			Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris[2] Ventriculaire aritmie[2]	
Bloedvat-aandoeningen		Blozen	Hypotensie[3] Hypertensie		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Dyspepsie	Buikpijn Overgeven Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson-syndroom[2] Exfoliatieve dermatitis[2] Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Langdurige erecties	Priapisme Bloeding van de penis Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Pijn op de borst[1] Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem[2] Plotselinge dood van cardiale oorsprong[1, 2]	

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Andere bijzondere patiëntengroepen

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

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 Lilly zo nodig. 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 Lilly (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 Lilly 5 mg en 50 % op Tadalafil Lilly 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 Lilly 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28 % voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere ‘zo nodig’ behandelingen met PDE5-remmers. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar Tadalafil Lilly 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68 % voor de Tadalafil Lilly-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 corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand,, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep (p = 0,307) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg/kg-groep (p = 0,538). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD patiënten die corticosteroïden krijgen.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen.
Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de feces (circa 61 % van de dosis) en in mindere mate via de urine (circa 36 % van de dosis).

Lineariteit/ non-lineariteit

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

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

Speciale patiëntencategorieën

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

Nierinsufficiëntie
In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 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 Lilly 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 Lilly 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 vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Croscarmelosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2017
Datum van laatste verlenging: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 121 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Licht geel en amandelvormige tabletten van 9,59 mm bij 5,85 mm, aan één zijde gemerkt met “C 5”.

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 Lilly 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 Lilly vaak verwachten te gebruiken (d.w.z. ten minste twee keer per week) kan een regime van eenmaal daags de laagste dosis Tadalafil Lilly 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met een verminderde leverfunctie
Voor de behandeling van erectiestoornissen bij gebruik van Tadalafil Lilly op verzoek is de aanbevolen dosis van Tadalafil Lilly 10 mg, in te nemen vóór de verwachte seksuele activiteit met of zonder voedsel. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.

<u>Wijze van toediening</u>

Oraal gebruik.

Tadalafil Lilly is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg filmomhulde tabletten.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 Lilly gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Lilly 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 mmHg) of ongecontroleerde hypertensie,
- patiënten die in de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

Tadalafil Lilly 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 fosfodi-esterase-5 (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

<u>Voor de aanvang van de behandeling met Tadalafil Lilly</u>

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

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

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

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

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, inclusief myocardinfarct, plotselinge dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, TIA (transient ischemic attack), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn in de postmarketingfase en/of klinische studies gemeld. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen gemeld zijn, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om met zekerheid vast te stellen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze risicofactoren, aan Tadalafil Lilly, 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 Lilly bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil met doxazosine wordt niet aanbevolen.

Visus

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

Verminderde nier- en leverfunctie

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

Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van eenmalige toediening van Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is onderzoek naar interacties uitgevoerd met 10 mg 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 Lilly 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 Lilly (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 Lilly 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 bloeddrukverlagende 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 dosis 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), angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers, enalapril), bèta-adrenerge receptorblokkers (metoprolol), thiazidediuretica (bendrofluazide) en angiotensine-II-receptorblokkers (verschillende typen en doseringen, alleen of in combinatie met thiaziden, calciumantagonisten, bètablokkers en/of alfablokkers). Tadalafil (10 mg, behalve in studies met angiotensine-II-receptorblokkers en amlodipine waarbij een dosis van 20 mg werd gebruikt) had geen klinisch significante interactie met deze klassen van geneesmiddelen. In een andere klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensiva krijgen kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken die (met uitzondering van alfablokkers –zie hierboven–) in het algemeen mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is. Analyse van gegevens uit klinische fase-3 studies 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 bloeddrukverlagende 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 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.

Acetylsalicylzuur
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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Tadalafil Lilly heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly. 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 Lilly zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

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

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheids-reacties	Angio-oedeem[2]	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte[1] (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks)[1] Migraine[2] Toevallen[2] Voorbijgaande amnesie	
Oogaandoeningen			Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwollen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION) [2] Retinale bloedvatafsluiting[2]	Centrale sereuze chorioretino-pathie
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	Plotselinge doofheid	
Hartaandoeningen[1]			Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris[2] Ventriculaire aritmie[2]	
Bloedvat-aandoeningen		Blozen	Hypotensie[3] Hypertensie		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Dyspepsie	Buikpijn Overgeven Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux		

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson-syndroom[2] Exfoliatieve dermatitis[2] Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Langdurige erecties	Priapisme Bloeding van de penis Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Pijn op de borst[1] Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem Plotselinge dood van cardiale oorsprong[1, 2]	

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Andere bijzondere patiëntengroepen

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

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 gecomplementeerd door remming van de activiteit van de aanvoerende zenuw van de blaas en verslapping van de gladde spieren van de prostaat en de blaas.

Farmacodynamische effecten

*S*tudies *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 Lilly (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 Lilly 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 werkzaamheidstudies van algemene populaties, was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 57 en 67 % op Tadalafil Lilly 5 mg en 50 % op Tadalafil Lilly 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 Lilly 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28 % voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere ‘zo nodig’ behandelingen met PDE5-remmers. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar Tadalafil Lilly 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68 % voor de Tadalafil Lilly-patiënten vergeleken met 52 % voor de placebopatiënten.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 2,5 l/uur en de gemiddelde halfwaardetijd is 17,5 uur bij gezonde proefpersonen.
Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de feces (circa 61 % van de dosis) en in mindere mate via de urine (circa 36 % van de dosis).

Lineariteit/ non-lineariteit

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

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

Speciale patiëntencategorieën

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

Nierinsufficiëntie
In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 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 Lilly 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 Lilly 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 vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Croscarmelosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC -blisterverpakkingen in doosjes van 14, 28 of 84 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/002

EU/1/17/1177/003
EU/1/17/1177/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2017
Datum van laatste verlenging: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 10 mg filmomhulde tabletten
Tadalafil Lilly 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tadalafil Lilly 10 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 170 mg lactose (als monohydraat).

Tadalafil Lilly 20 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 233 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tablet)

Tadalafil Lilly 10 mg filmomhulde tabletten

Licht geel en amandelvormige tabletten van 10,81 mm bij 6,59 mm, aan één zijde gemerkt met "C 10".

Tadalafil Lilly 20 mg filmomhulde tabletten

Geel en amandelvormige tabletten van 12,09 mm bij 7,37 mm, aan één zijde gemerkt met "C 20".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Tadalafil Lilly 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 Tadalafil Lilly 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 Lilly vaak verwachten te gebruiken (d.w.z. ten minste twee keer per week), kan een regime van eenmaal daags de laagste dosis Tadalafil Lilly 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Mannen met een verminderde leverfunctie
De aanbevolen dosis van Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 diabetes patiënten is een aanpassing van de dosering niet vereist.

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tadalafil Lilly is beschikbaar als 2,5, 5, 10 en 20 mg filmomhulde tabletten.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 Lilly gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Lilly 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 mmHg), of een ongecontroleerde hypertensie,
- patiënten die de laatste 6 maanden een beroerte hebben doorgemaakt.

Tadalafil Lilly is gecontra-indiceerd 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 fosfodi-esterase-5 (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 Lilly

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

Cardiovasculair

Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief myocardinfarct, plotselinge dood met cardiale oorzaak, instabiele angina pectoris, ventriculaire aritmieën, beroerte, tia (transient ischemic attack), pijn op de borst, hartkloppingen en tachycardie, zijn 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 Lilly, aan seksuele activiteit of aan een combinatie van deze of andere factoren.

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

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van Tadalafil Lilly en andere PDE5-remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van Tadalafil Lilly stop te zettenen 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 bindweefselaandoeningen), 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 Lilly bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly wordt voorgeschreven aan patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol en erythromycine) gebruiken, aangezien een toegenomen blootstelling (AUC) aan tadalafil is waargenomen indien de geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubriek 4.5).

Tadalafil Lilly en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie-onderzoeken zijn uitgevoerd met 10 mg 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 remmer van CYP3A4, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15%. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogt de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22%. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, twee maal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max}. Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, clarithromycine, itraconazol en grapefruitsap met voorzichtigheid tegelijkertijd worden toegediend, aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).
Als gevolg hiervan kan de incidentie van 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-inductoren 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 Lilly 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 Lilly (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 Lilly 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 bloeddrukverlagende 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 dosis 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 klinisch-farmacologische studie werd tadalafil (20 mg) bestudeerd in combinatie met antihypertensiva van 4 verschillende klassen. Bij personen die meerdere antihypertensiva namen, leken de veranderingen in bloeddruk gerelateerd aan de mate van controle van de bloeddruk. In dit opzicht was bij personen in de studie, van wie de bloeddruk goed onder controle was, de afname minimaal en gelijk aan die van gezonde personen. Bij personen in de studie, van wie de bloeddruk niet onder controle was, was de afname groter, alhoewel deze afname niet in verband stond met symptomen van hypotensie bij het grootste deel van de personen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, 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 studies 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 bloeddrukverlagende 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 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 theophylline (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 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.

Acetylsalicylzuur
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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly dient niet gebruikt te worden in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Tadalafil Lilly heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel 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 Lilly 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 Lilly 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 Lilly. 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 Lilly zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

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

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheids-reacties	Angio-oedeem[2]	

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid	Beroerte[1] (waaronder bloedingen) Syncope TIA's (transient ischemic attacks)[1] Migraine[2] Toevallen[2] Voorbijgaande amnesie	
Oogaandoeningen			Wazig zien Sensaties beschreven als oogpijn	Gezichtsvelddefect Gezwollen oogleden Conjunctieve hyperemie Niet-arterieel anterieur ischemische oogzenuwlijden (NAION)[2] Retinale bloedvatafsluiting[2]	Centrale sereuze chorioretinopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	Plotselinge doofheid	
Hartaandoeningen[1]			Tachycardie Palpitaties	Myocardinfarct Instabiele angina pectoris[2] Ventriculaire aritmie[2]	
Bloedvat-aandoeningen		Blozen	Hypotensie[3] Hypertensie		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Dyspepsie	Buikpijn Overgeven Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson-syndroom[2] Exfoliatieve dermatitis[2] Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie		

Systeemorgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen			Langdurige erecties	Priapisme Bloeding van de penis Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Pijn op de borst[1] Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem Plotselinge dood van cardiale oorsprong[1, 2]	

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Andere bijzondere patiëntengroepen

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

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 fosfodi-esterase 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 fosfodi-esterasen. 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 Lilly. 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 mmHg), systolische en diastolische bloeddruk bij staande houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 0,2/4,6 mmHg) 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 Lilly (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 Lilly 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 Lilly (respectievelijk 86 %, 83 % en 72 % voor lichte, matige en ernstige erectiestoornis), in vergelijking met 45 %, 42 % en 19 % bij gebruik van placebo. In de primaire effectiviteitstudies was 75 % van de gemeenschappen succesvol bij de met Tadalafil Lilly 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 corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijks tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg of placebo. Tadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in de tadalafil 0,3 mg/kg-groep (p=0,307) en -59,1 m in de tadalafil 0,6 mg/kg-groep (p = 0,538). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel van tadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD patiënten die corticosteroïden krijgen.

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

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

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 63 l, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94 % van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwit binding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.
Minder dan 0,0005 % van de toegediende dosis wordt aangetroffen in het ejaculaat van gezonde individuen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Lineariteit/ non-lineariteit

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

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

Speciale 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 leeftijdseffect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

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 (creatine klaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatine klaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de C_{max} 41 % hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Leverinsufficiëntie
De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van Tadalafil Lilly bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C). Indien Tadalafil Lilly 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 vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

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

mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden (zie ook rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Croscarmelosenatrium
Hydroxypropylcellulose
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmcoating

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tadalafil Lilly 10 mg filmomhulde tabletten
Aluminium/PVC doordrukstrips in verpakkingen van 4 filmomhulde tabletten.

Tadalafil Lilly 20 mg filmomhulde tabletten
Aluminium/PVC doordrukstrips in verpakkingen van 2, 4, 8 en 12 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/005
EU/1/17/1177/006
EU/1/17/1177/007
EU/1/17/1177/008
EU/1/17/1177/009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2017
Datum van laatste verlenging: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

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

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TADALAFIL LILLY 2,5 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tadalafil Lilly 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 Lilly 2,5 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 5 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg tadalafil

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/002-004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tadalafil Lilly 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 Lilly 5 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 10 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

4 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tadalafil Lilly 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 Lilly 10 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 20 mg filmomhulde tabletten
tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Nederland

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

EU/1/17/1177/006-009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tadalafil Lilly 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadalafil Lilly 20 mg tabletten
tadalafil

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

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tadalafil Lilly 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 Lilly heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Lilly 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 een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in 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 Lilly 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 een 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. Fosfodi-esterase 5 (PDE5)-remmers, zoals Tadalafil Lilly, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

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

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen hebt:
- 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 Lilly 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, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u Tadalafil Lilly gebruikt, stop dan met het gebruik van Tadalafil Lilly 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 Lilly is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

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

Neem Tadalafil Lilly niet als u al nitraten inneemt.

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

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten, als gevolg van een aandoening waarbij de prostaatklier van mannen groter wordt, te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling van AIDS of HIV-infectie,

- erytromicine of claritromycine (antibiotica, geneesmiddelen om ontstekingen door een bacterie te behandelen),
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine (antibioticum, geneesmiddel om ontstekingen door een mycobacterie te behandelen)
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

Waarop moet u letten met drinken en alcohol?
Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik. Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed Tadalafil Lilly zal werken en moet met voorzichtigheid worden genomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

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

Tadalafil Lilly bevat natrium
Dit geneesmiddel 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.

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

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 Lilly de dosis naar 2,5 mg aanpassen. Dit zal gegeven worden als een tablet van 2,5 mg. Neem Tadalafil Lilly niet vaker dan een keer per dag.

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

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

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

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 Lilly 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 daarmee 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 Lilly en zoek dan direct medische hulp:
- Allergische reacties waaronder huiduitslag (komt soms voor).
- Pijn op de borst – gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (komt soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van Tadalafil Lilly (komt 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 (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)
- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)
- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid (overgeven), reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademhalen, aanwezigheid van bloed in de urine, langdurige erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwellen van de handen, voeten of enkels en zich vermoeid voelen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 mensen)
- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de oogleden, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, netelroos (jeukerige rode striemen op het huidoppervlak), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpiratie.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die Tadalafil Lilly 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 **zelden** voorkwamen bij mannen die Tadalafil Lilly innamen en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:
- 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 plotselinge dood met cardiale oorzaak.
- vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

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

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De **werkzame** stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 2,5 mg tadalafil.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn:
  Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tadalafil Lilly bevat lactose”.
  Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, triacetine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), talk.

Hoe ziet Tadalafil Lilly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tadalafil Lilly 2,5 mg is een licht oranjegele amandelvormige filmomhulde tablet en is aan één zijde gemerkt met “C 2½”. De tablet is 8,58 mm bij 5,23 mm.

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nederland.

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

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

België/Belgique/Belgien	**Lietuva**
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.	Eli Lilly Lietuva
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84	Tel. +370 (5) 2649600

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40
Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111
Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00
Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222
Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00
France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34
Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377
Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000
Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571
Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000
Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000
Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84
Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100
Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500
Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800
Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00
Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780
Polska
Eli Lilly Polska Sp. Z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00
Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10
Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111
Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250
Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

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

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

Tadalafil Lilly 5 mg 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 Lilly de mogelijkheid om een erectie te krijgen, geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.
  Na seksuele prikkeling helpt Tadalafil Lilly de bloedvaten in de penis te ontspannen waardoor het bloed uw penis instroomt. Dit resulteert in een verbetering van uw erectie. Tadalafil Lilly werkt niet indien u geen erectiestoornis heeft. Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Lilly 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 leeg te plassen en vaker moeten plassen, ook ’s nachts. Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor tadalafil of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in 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 Lilly 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 een 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. Fosfodi-esterase 5 (PDE5)-remmers, zoals Tadalafil Lilly, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

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

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

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen hebt:
- 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 Lilly 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, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u Tadalafil Lilly gebruikt, stop dan met het gebruik van Tadalafil Lilly 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 Lilly is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

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

Neem Tadalafil Lilly niet in als u al nitraten inneemt.

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

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten, als gevolg van een aandoening waarbij de prostaatklier van mannen groter wordt, te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling van AIDS of HIV-infectie,
- erytromicine of claritromycine (antibiotica, geneesmiddelen om ontstekingen door een bacterie te behandelen),
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine (antibioticum, geneesmiddel om ontstekingen door een mycobacterie te behandelen),
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

Waarop moet u letten met drinken en alcohol?
Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik. Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed Tadalafil Lilly zal werken en moet met voorzichtigheid worden genomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

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

Tadalafil Lilly bevat natrium
Dit geneesmiddel 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.

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

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

Voor de behandeling van erectiestoornissen
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 Lilly de dosis naar 2,5 mg aanpassen. Dit zal gegeven worden als een tablet van 2,5 mg. Neem Tadalafil Lilly niet vaker dan een keer per dag.

Wanneer u Tadalafil Lilly eenmaal daags inneemt, bent u op elk moment van de 24 uur van de dag in staat een erectie te krijgen wanneer u seksueel wordt geprikkeld. Gebruik van Tadalafil Lilly eenmaal daags kan nuttig zijn voor mannen die verwachten twee keer per week of vaker seksueel actief te zijn. Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Lilly niet werkt als er geen seksuele prikkel is. U en uw partner moeten weten dat voorspel nodig is, net zoals u zou doen als u geen geneesmiddel voor een erectiestoornis zou gebruiken.

Het drinken van alcohol kan van invloed zijn op uw vermogen om een erectie te krijgen.

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 Lilly niet vaker dan eenmaal per dag in.

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 Lilly 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 daarmee 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 Lilly en zoek dan direct medische hulp:
- Allergische reactie waaronder huiduitslag (komt soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (komt soms voor)
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van Tadalafil Lilly (komt 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 (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)
- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)
- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid (overgeven), reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademhalen, aanwezigheid van bloed in de urine, langdurige erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwellen van de handen, voeten of enkels en zich vermoeid voelen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 mensen)
- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de ogen, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, netelroos (jeukerige rode striemen op het huidoppervlak), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpiratie.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die Tadalafil Lilly 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 **zelden** voorkwamen bij mannen die Tadalafil Lilly innamen en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:
- 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 plotselinge dood met cardiale oorzaak.
- vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

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

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
– De **werkzame** stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 5 mg tadalafil.

– De **andere stoffen** in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tadalafil Lilly bevat lactose”.
Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, triacetine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), talk.

Hoe ziet Tadalafil Lilly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tadalafil Lilly 5 mg is een lichtgele amandelvormige filmomhulde tablet en is aan één zijde gemerkt met “C 5”. De tablet is 9,59 mm bij 5,85 mm.

Tadalafil Lilly5 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14, 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nederland.

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

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

België/Belgique/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84
България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40
Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111
Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00
Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222
Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00
France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34
Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600
Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84
Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100
Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500
Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800
Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00
Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780
Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00
Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

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

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

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tadalafil Lilly 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 Lilly heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Lilly 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 een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in 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 Lilly 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 een 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. Fosfodi-esterase 5 (PDE5)-remmers, zoals Tadalafil Lilly, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

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

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen hebt:
- 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 Lilly 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, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u Tadalafil Lilly gebruikt, stop dan met het gebruik van Tadalafil Lilly 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 Lilly is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

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

Neem Tadalafil Lilly niet in als u al nitraten inneemt.

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

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten, als gevolg van een aandoening waarbij de prostaatklier van mannen groter wordt, te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling van AIDS of HIV-infectie,

- erytromicine of claritomycine (antibiotica, geneesmiddelen om ontstekingen door een bacterie te behandelen),
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine (antibioticum, geneesmiddel om ontstekingen door een mycobacterie te behandelen) ,
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

Waarop moet u letten met drinken en alcohol?
Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik. Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed Tadalafil Lilly zal werken en moet met voorzichtigheid worden genomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

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

Tadalafil Lilly bevat natrium
Dit geneesmiddel 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.

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

De aanbevolen startdosering is één 10 mg tablet voor de seksuele activiteit. Als het effect van deze dosis te laag is, kan uw arts de dosis tot 20 mg verhogen. Tabletten Tadalafil Lillymoeten via de mond worden ingenomen.
U kunt een Tadalafil Lilly tablet tenminste 30 minuten voor seksuele activiteit innemen. Tadalafil Lilly kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet.

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

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

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

Heeft u te veel 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 ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht tot matig van aard.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Lilly en zoek dan direct medische hulp:
- Allergische reactie waaronder huiduitslag (komt soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (komt soms voor)
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van Tadalafil Lilly (komt 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 (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

Vaak (komen voor bij minder 1 op de 10 mensen)
- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)
- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid(overgeven), reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademhalen, aanwezigheid van bloed in de urine, langdurige erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwellen van de handen, voeten of enkels en zich vermoeid voelen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 mensen)
- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de ogen, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, netelroos (jeukerige rode striemen op het huidoppervlak), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpiratie.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die Tadalafil Lilly 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 **zelden** voorkwamen bij mannen die Tadalafil Lilly innamen en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:
- 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 plotselinge dood met cardiale oorzaak.
- vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

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

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten 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: lactosemonohydraat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tadalafil Lilly bevat lactose”.
  Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, triacetine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), talk.

Hoe ziet Tadalafil Lilly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tadalafil Lilly 10 mg is een lichtgele amandelvormige filmomhulde tablet en is aan één zijde gemerkt met “C 10”. De tablet is 10,81 mm bij 6,59 mm.

Tadalafil Lilly 10 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen die 4 tabletten bevatten.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nederland.

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

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

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

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111
Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00
Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222
Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280
Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600
España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00
France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34
Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999
Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377
Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000
Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571
Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000
Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100
Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500
Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800
Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00
Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780
Polska
Eli Lilly Polska Sp. Z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00
Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600
România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000
Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10
Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111
Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250
Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

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

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tadalafil Lilly 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 Lilly 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 Lilly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tadalafil Lilly 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 Lilly heeft laten zien dat het de mogelijkheid tot het krijgen van een erectie geschikt voor seksuele activiteit, sterk verbetert.

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

Het is belangrijk om te weten dat Tadalafil Lilly 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 een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in 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 Lilly 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 een 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. Fosfodi-esterase 5 (PDE5)-remmers, zoals Tadalafil Lilly, bleken het bloeddrukverlagende effect van dit geneesmiddel te verhogen. Als u riociguat gebruikt of hier niet zeker van bent, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

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

Vertel het uw arts voordat u de tabletten inneemt als u een van de volgende aandoeningen hebt:
- 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 Lilly 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, of als uw gezichtsvermogen vervormd of vervaagd is terwijl u Tadalafil Lilly gebruikt, stop dan met het gebruik van Tadalafil Lilly 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 Lilly is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

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

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

Neem Tadalafil Lilly niet in als u al nitraten inneemt.

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

- een alfablokker (gebruikt om hoge bloeddruk of plasklachten, als gevolg van een aandoening waarbij de prostaatklier van mannen groter wordt, te behandelen),
- andere geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen,
- riociguat,
- een 5-alfareductaseremmer (gebruikt voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie),
- geneesmiddelen zoals ketoconazol of itraconazol (om een schimmelinfectie mee te behandelen) en proteaseremmers voor de behandeling van AIDS of HIV-infectie,

- erytromicine of claritromycine (antibiotica, geneesmiddelen om ontstekingen door een bacterie te behandelen),
- fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine (geneesmiddelen om toevallen mee te behandelen),
- rifampicine (antibioticum, geneesmiddel om ontstekingen door een mycobacterie te behandelen),
- andere behandelingen voor erectiestoornissen.

Waarop moet u letten met drinken en alcohol?
Zie rubriek 3 voor informatie over het effect van alcoholgebruik. Grapefruitsap kan invloed hebben op hoe goed Tadalafil Lilly zal werken en moet met voorzichtigheid worden ingenomen. Vraag uw arts voor meer informatie hierover.

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

Tadalafil Lilly bevat natrium
Dit geneesmiddel 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.

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

De aanbevolen startdosering is één 10 mg tablet voor 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 Lilly tablet tenminste 30 minuten voor seksuele activiteit innemen. Tadalafil Lilly kan nog steeds effectief zijn tot 36 uur na inname van de tablet.

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

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

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

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

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van Tadalafil Lilly en zoek dan direct medische hulp:
- Allergische reactie waaronder huiduitslag (komt soms voor).
- Pijn op de borst- gebruik geen nitraten maar zoek direct medische hulp (komt soms voor).
- Priapisme, een verlengde en mogelijk pijnlijke erectie na het innemen van Tadalafil Lilly (komt 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 (komt zelden voor), vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling verminderd zicht (frequentie niet bekend).

Andere bijwerkingen die worden gemeld zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)
- hoofdpijn, rugpijn, spierpijn, pijn in armen en benen, blozen in het gezicht, neusverstopping en spijsverteringsproblemen.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)
- duizeligheid, buikpijn, misselijkheid (overgeven), reflux, wazig zien, oogpijn, moeite met ademhalen, aanwezigheid van bloed in de urine, langdurige erectie, hartkloppingen, een snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, neusbloedingen, oorsuizen, zwellen van de handen, voeten of enkels en zich vermoeid voelen.

Zelden (komen voor bij minder 1 op de 1000 mensen)
- flauwvallen, toevallen en voorbijgaand geheugenverlies, zwelling van de ogen, rode ogen, plotselinge vermindering of verlies van gehoor, netelroos (jeukerige rode striemen op het huidoppervlak), bloeding van de penis, aanwezigheid van bloed in het sperma en toegenomen transpiratie.

Een hartaanval en beroerte zijn ook zelden gemeld bij mannen die Tadalafil Lilly 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 **zelden** voorkwamen bij mannen die Tadalafil Lilly innamen en die niet werden gezien tijdens klinische onderzoeken, zijn:
- 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 plotselinge dood met cardiale oorzaak.
- vervormd, vervaagd, wazig centraal zicht of plotseling vermindering van het gezichtsvermogen (frequentie niet bekend).

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

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De **werkzame** stof in dit middel is tadalafil. Elke tablet bevat 20 mg tadalafil.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn:
  Tabletkern: lactosemonohydraat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, microkristallijne cellulose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tadalafil Lilly bevat lactose”.
  Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, triacetine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), talk.

Hoe ziet Tadalafil Lilly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Tadalafil Lilly 20 mg is een gele amandelvormige filmomhulde tablet en is aan één zijde gemerkt met “C 20”. De tablet is 12,09 mm bij 7,37 mm.

Tadalafil Lilly 20 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen die 2, 4, 8 of 12 tabletten bevatten.

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nederland.

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

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

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

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

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

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

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

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

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

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

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