

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg tadalafil.

Hulpstoffen: Iedere omhulde tablet bevat 179 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (tablet)

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen.

Voor de werkzaamheid van tadalafil is seksuele prikkeling noodzakelijk.

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Gebruik door volwassen mannen

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

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

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

De maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag.

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

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

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

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

Gebruik door oudere mannen

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Gebruik bij mannen met een verminderde nierfunctie

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

Gebruik bij mannen met een verminderde leverfunctie

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

Gebruik bij mannen met diabetes

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

Gebruik door kinderen en adolescenten

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

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

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

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

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

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

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

tenminste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis van CIALIS vóórdat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

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

Het gelijktijdig innemen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosis en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde significant het bloeddrukverlagende effect van deze alfa-blokker. Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn waarbij ook syncope op kan treden. Daardoor is deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten met alfuzosine of tamsulosine niet gerapporteerd. Hoe dan ook, voorzichtigheid is geboden wanneer tadalafil wordt gebruikt bij patiënten die behandeld worden met alfa-blokkers, in het bijzonder bij ouderen. Behandelingen moeten gestart worden met de minimale dosering en geleidelijk aangepast worden.

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

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theophylline (een niet-selectieve fosfodiesterase remmer) werd toegediend in een klinische

farmacologiestudie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen.

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

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

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

Specifieke interactie onderzoeken met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

CIALIS is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen zich patiënten er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen

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

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

<i>Systeem Orgaan Klasse: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
		Pijn op de borst ¹	Gezichtsoedeem	Plotse dood van cardiale oorsprong ¹

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

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

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

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals 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: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-Code G04B E.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Lineariteit/ non-lineariteit

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

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

Speciale patiënten categorieën

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverfunctieinsufficiëntie

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

Patiënten met diabetes

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen.

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

Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

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

Filmcoating:

Lactosemonohydraat,
hypromellose,
triacetin,
titaniumdioxide (E171),
geel ijzeroxide (E172),
talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/02/237/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

9 februari 2010