SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIALIS 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, 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.

CIALIS 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 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.

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

Speciale patiëntencategorieën

Oudere mannen
Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet vereist.

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

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

Mannen met een verminderde leverfunctie
Voor de behandeling van erectiestoornissen bij gebruik van Cialis op verzoek is de aanbevolen dosis van CIALIS 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 eenmaaldaagse dosering Cialis 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 CIALIS bij pediatrische patiënten met betrekking tot de behandeling van erectiestoornissen.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

CIALIS 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.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de aanvang van de behandeling met CIALIS

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 CIALIS 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 CIALIS, 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 CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

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

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.

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

CIALIS en andere behandelmethoden voor erectiestoornissen

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

Lactose

CIALIS 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 het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Invloeden van andere stoffen op tadalafil

Cytochroom P450 remmers
Tadalafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Ten opzichte van de AUC- (Area Under the Curve) en de C_{max}-waarde van tadalafil alleen verhoogt een selectieve CYP3A4-remmer, ketoconazol (dagelijks 200 mg), de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) met een factor 2 en de C_{max} met 15 %. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 4 en de C_{max} met 22 %. Ritonavir, een proteaseremmer (200 mg, twee maal daags) dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP 2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max}. Alhoewel specifieke interacties niet zijn onderzocht, moeten andere proteaseremmers, zoals saquinavir, en andere CYP3A4-remmers, zoals erythromycine, claritromycine, itraconazol en grapefruitsap, met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend aangezien hiervan wordt verwacht dat ze de plasmaconcentratie van tadalafil verhogen (zie rubriek 4.4).
Als gevolg hiervan kan de incidentie van bijwerkingen, zoals weergegeven in rubriek 4.8, toenemen.

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

Cytochroom P450 inductoren
Een CYP3A4-inductor, rifampicine, verlaagde de AUC van tadalafil met 88% ten opzichte van de AUC-waarden van tadalafiltoediening alleen (10 mg). Deze verminderde blootstelling kan de werkzaamheid van tadalafil naar verwachting verminderen; de omvang van de verminderde werkzaamheid is niet bekend. Andere CYP3A4-inductors, 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 CIALIS gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3). Gebaseerd op de resultaten van een klinische studie, waarbij 150 personen dagelijks gedurende 7 dagen een dosis van 20 mg tadalafil kregen en 0,4 mg sublinguaal nitroglycerine op verschillende tijdstippen, duurde deze interactie meer dan 24 uur en was niet meer waarneembaar wanneer er 48 uren waren verstreken na de laatste dosis tadalafil. Bij een patiënt die een dosis CIALIS (2,5 mg – 20 mg) krijgt voorgeschreven en bij wie in een levensbedreigende situatie toediening van nitraten medisch noodzakelijk wordt geacht moet derhalve tenminste 48 uren zijn verlopen na de laatste dosis CIALIS vóórdat de toediening van nitraten wordt overwogen. Onder die omstandigheden mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettende medische supervisie met adequate hemodynamische controle.

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 dosering te worden begonnen en geleidelijk te worden aangepast.

In klinisch-farmacologische studies is onderzocht of tadalafil de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste klassen antihypertensiva zijn onderzocht, inclusief calciumantagonisten (amlodipine), 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-trials liet geen verschil zien in bijwerkingen bij patiënten die tadalafil namen met of zonder antihypertensiva. Er moet echter een toepasselijk klinisch advies gegeven worden aan patiënten met betrekking tot een mogelijke afname van de bloeddruk, indien zij behandeld worden met antihypertensiva.

Riociguat
Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het 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 geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudie om het effect van tadalafil en 5 alfareductaseremmers (5-ARI's) te evalueren niet is uitgevoerd, dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij gelijktijdige toediening van tadalafil en 5-ARI's.

CYP1A2 substraten (bijvoorbeeld theofylline)
Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) werd toegediend in een klinische farmacologiestudie. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 bpm) verhoging van de hartslag. Hoewel dit effect gering is en niet klinisch significant was in dit onderzoek, dient hiermee rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen.

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

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

Cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen
Het wordt niet verwacht dat tadalafil klinisch significante remming of inductie van de klaring van geneesmiddelen veroorzaakt die worden gemetaboliseerd door CYP450-isovormen. Studies hebben bevestigd dat tadalafil CYP450-isovormen niet remt of induceert, inclusief CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 en CYP2C19.

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

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

Antidiabetica
Specifieke onderzoeken naar interacties met antidiabetica zijn niet uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

CIALIS heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich er van bewust te zijn hoe ze op CIALIS 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 Cialis 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 Cialis. 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 Cialis zijn gemeld, kwamen voor in de eerste 10 tot 30 dagen na het begin van de behandeling.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij spontane meldingen en bij placebogecontroleerde klinische onderzoeken (waaraan in totaal 8.022 patiënten op Cialis 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).

Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen				
		Overgevoeligheidsreacties	Angio-oedeem[2]	
Zenuwstelselaandoeningen				

	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]	
Bloedvataandoeningen				
	Blozen	Hypotensie[3] Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Neuscongestie	Dyspnoe Epistaxis		
Maagdarmstelselaandoeningen				
	Dyspepsie	Buikpijn Overgeven Misselijkheid Gastro-oesofageale reflux		
Huid- en onderhuidaandoeningen				
		Huiduitslag	Urticaria Stevens-Johnson-syndroom[2] Exfoliatieve dermatitis[2] Hyperhidrose (overmatig transpireren)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Rugpijn Spierpijn Pijn in de extremiteiten			
Nier- en urinewegaandoeningen				
		Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
		Langdurige erecties	Priapisme Bloeding van de penis Hemospermie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				

		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:
België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.
Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 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.

Erectiestoornissen
Voor Cialis 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 CIALIS 5 mg en 50 % op CIALIS 2,5 mg, vergeleken met 31 en 37 % voor placebo. In de studie van patiënten met een erectiestoornis secundair aan diabetes was het gemiddelde percentage succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap 41 en 46 % met resp. CIALIS 5 mg en 2,5 mg, vergeleken met 28 % voor placebo. De meeste patiënten in deze drie studies waren responders op eerdere 'zonodig' behandelingen met PDE5-remmers. In een latere studie werden 217 patiënten die nooit eerder met PDE5-remmers behandeld waren, gerandomiseerd naar CIALIS 5 mg eenmaal per dag versus placebo. Het gemiddelde percentage per individu van succesvolle pogingen tot geslachtsgemeenschap was 68 % voor de CIALIS-patiënten vergeleken met 52 % voor de placebopatiënten.

Benigne prostaathyperplasie
Cialis 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 Cialis 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 Cialis 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 Cialis 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 Cialis 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 Cialis 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 CIALIS met of zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname (‘s morgens versus ‘s avonds) had geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie.

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/ non-lineariteit

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

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

Speciale patiëntencategorieën

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

Nierinsufficiëntie
In klinische farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 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 CIALIS bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van tadalafil eenmaal daags aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Als CIALIS eenmaal daags wordt voorgeschreven, dient de voorschrijvend arts een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico uit te voeren.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes- en vrouwtjesratten waargenomen. Bij honden die gedurende 6 tot 12 maanden dagelijks tadalafil in doses van 25 mg/kg/dag (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,
croscarmellosenatrium,
hydroxypropylcellulose,
microkristallijne cellulose,
natriumlaurylsulfaat,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht. 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

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

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

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

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

EU/1/02/237/007-008, 010

9. DATUM EERSTE VERGUNNING VERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2002
Datum van de laatste verlenging: 12 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 25 AUGUSTUS 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.
AFLEVERINGSWIJZE Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

1