

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tadalafilo Accord 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa (como monohidrato)

Cada comprimido recubierto contiene 367.584 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Amarillo, en forma de cápsula, de aproximadamente 14,3 mm de longitud y 7 mm de ancho, biconvexo, con bordes biselados, tableta recubierta con película, grabada con "T 20" en un lado y lisa en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.

Para que tadalafilo sea efectivo para el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesaria la estimulación sexual.

Está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificada como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1).

La eficacia se ha demostrado en la HAP idiopática (HAPI) y en HAP relacionada con la enfermedad vascular del colágeno.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

Tadalafilo 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo Accord (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

Posología

La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) administrada una vez al día con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

Disfunción erectil en hombres adultos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg para el tratamiento bajo demanda.

No se recomienda una dosis diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2.)

Hipertensión arterial pulmonar: En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se recomienda una dosis inicial de 20 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a 40 mg una vez al día, basándose en la eficacia individual y la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda el uso de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres con insuficiencia hepática

Disfunción erectil en hombres adultos: La dosis recomendada de Tadalafilo Accord es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de Tadalafilo Accord en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hipertensión arterial pulmonar: Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Clase A y B de Child-Pugh), después de dosis únicas de 10 mg, puede considerarse una dosis inicial de 20 mg una vez al día. Si se prescribe tadalafilo, el médico prescriptor debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio / riesgo. Los pacientes con cirrosis hepática grave (Clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados y por lo tanto no se recomienda la administración de tadalafilo. (Ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres diabéticos

Disfunción eréctil en hombres adultos: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Tadalafilo Accord en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

La seguridad y eficacia de tadalafilo en la población pediátrica aún no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

Comprimidos para administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Tadalafilo Accord está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

Tadalafilo Accord, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Tadalafilo Accord está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arteriética (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Tadalafilo Accord

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Tadalafilo Accord es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Tadalafilo Accord, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no fueron incluidos en los estudios clínicos de HAP:

- Pacientes con enfermedad de la válvula aórtica y mitral clínicamente significativa
- Pacientes con constricción pericárdica
- Pacientes con cardiomiopatía restrictiva o congestiva
- Pacientes con disfunción ventricular significativa
- Pacientes con arritmias potencialmente mortales
- Pacientes con enfermedad coronaria sintomática
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Dado que no hay datos clínicos sobre la seguridad de tadalafilo en estos pacientes, no se recomienda el uso de tadalafilo.

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD). Dado que no hay datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad veno-oclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a estos pacientes. Si se observa signos de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de un PVOD asociado.

Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden resultar en disminuciones transitorias en la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas condiciones subyacentes, como obstrucción severa del flujo ventricular izquierdo, depleción de fluidos, hipotensión autonómica o pacientes con hipotensión en reposo, podrían verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfa bloqueantes, la administración concomitante de Tadalafilo Accord puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Tadalafilo Accord y otros inhibidores de la PDE5. Los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Tadalafilo Accord y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática

Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de Tadalafilo Accord en pacientes con insuficiencia renal grave.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Tadalafilo Accord a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse Tadalafilo Accord, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Tadalafilo Accord se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Tadalafilo Accord a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

Tadalafilo Accord y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Tadalafilo Accord con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Tadalafilo Accord en dichas combinaciones.

Prostaciclina y sus análogos

La eficacia y seguridad de tadalafilo coadministrado con prostaciclina o sus análogos no se ha estudiado en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de coadministración.

Bosentan

La eficacia de tadalafilo en pacientes que ya están en tratamiento con bosentan no ha sido demostrada de manera concluyente (ver secciones 4.5 y 5.1).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la C_{max} . La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . El ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) aumentó la exposición de tadalafilo (20 mg) en una sola dosis (AUC) en un 32 % y disminuyó la C_{max} en un 30 %. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4). Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 podría verse aumentada.

Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Los sustratos de glicoproteína P (por ejemplo digoxina)

Tadalafil (40 mg una vez al día) no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina.

Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Los antagonistas del receptor de la endotelina-1 (por ejemplo bosentan)

El bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujeron la exposición sistémica de tadalafil (40 mg una vez al día) en un 42% y C_{max} en un 27% administración. La eficacia de tadalafilo en pacientes que ya están en tratamiento con bosentan no ha sido demostrada de manera concluyente (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no afectó la exposición (AUC y C_{max}) de bosentan o sus metabolitos.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de tadalafilo y otros antagonistas del receptor de endotelina-1.

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Tadalafilo Accord a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo Accord (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de Tadalafilo Accord. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección 4.4).

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluzida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que recibían medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes –ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y

finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Anticonceptivos orales

En el estado de equilibrio, el tadalafil (40 mg una vez al día) aumentó la exposición al etinilestradiol (AUC) en un 26% y la C_{máx} en un 70% con respecto al anticonceptivo oral administrado con placebo. No hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tadalafilo sobre el levonorgestrel, lo que sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación intestinal por el tadalafil. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

Terbutalina

Se puede esperar un aumento similar del AUC y C_{max} observado con etinilestradiol con la administración oral de terbutalina, probablemente debido a la inhibición de la sulfatación intestinal por tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej. R-warfarina)

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Aspirina

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tadalafilo Accord durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Tadalafilo Accord no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones 5.1 y 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Tadalafilo Accord, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad de tadalafilo para disfunción eréctil

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando Tadalafilo Accord para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de Tadalafilo Accord. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con Tadalafilo Accord de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 8022 pacientes tratados con Tadalafilo y 4422 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
|--|------------|---------------------------------|-------------------------|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | |
| | | Reacciones de hipersensibilidad | Angioedema ² |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | | |
| | Cefalea | Mareo | Accidente |

| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
|--|--|---|--|
| | | | cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ¹ , Migraña ² , Convulsiones ² , Amnesia transitoria |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | |
| | | Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos | Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ² , Obstrucción vascular retiniana ² |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | | |
| | | Acúfenos | Sordera súbita |
| <i>Trastornos cardiacos¹</i> | | | |
| | | Taquicardia, Palpitaciones | Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ² , Arritmia ventricular ² |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | |
| | Rubor | Hipotensión ³ , Hipertensión | |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | | |
| | Congestión nasal | Disnea, Epistaxis | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | |
| | Dispepsia | Dolor abdominal Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | |
| | | Rash | Urticaria, Síndrome Stevens-Johnson ² , Dermatitis exfoliativa ² , Hiperhidrosis (sudoración) |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i> | | | |
| | Dolor de espalda, Mialgia, dolor en las extremidades | | |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | |
| | | Hematuria | |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | | |
| | | Erecciones prolongadas | Priapismo, hemorragia del pene, Hematoespermia |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | |
| | | Dolor torácico ¹ , Edema periférico, Fatiga | Edema facial ² , Muerte cardíaca súbita ^{1,2} |

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

- (2) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.
- (3) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con tadalafilo usado bajo demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se informó que la presencia de diarrea era más frecuente en pacientes mayores de 65 años de edad. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

Resumen del perfil de seguridad de tadalafilo para Hipertensión arterial pulmonar

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes en el brazo de tratamiento de tadalafilo 40 mg, fueron dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

En el estudio pivotal controlado con placebo de tadalafilo para el tratamiento de la HAP, un total de 323 pacientes fueron tratados con tadalafilo en dosis que van de 2,5 mg a 40 mg una vez al día y 82 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia general de interrupción debido a eventos adversos fue baja (tadalafilo 11%, placebo 16%). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Las dosis estudiadas fueron 20 mg y 40 mg una vez al día.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo. También se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido reportadas en estudios clínicos y / o post comercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. A estos eventos se les ha asignado una frecuencia de "No se sabe", ya que la frecuencia en pacientes con HAP no se puede estimar a partir de los datos disponibles o se les asignó una frecuencia basada en los datos del estudio clínico del estudio pivotal controlado con placebo de tadalafilo.

Frecuencia establecida: Muy frecuente, ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

| Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$) | Desconocidos ¹ |
|--|--|---|--|---------------------------|
| <i>Trastornos sistema inmunológico</i> | | | | |
| | Reacciones de hipersensibilidad ⁵ | | | Angioedema |

| | | | | |
|---|-------------------------------------|--|--|---|
| <i>Trastornos sistema nervioso</i> | | | | |
| Dolor de cabeza ⁶ | Síncope, Migraña ⁵ | Convulsiones ⁵ , Amnesia transitoria ⁵ | | Accidente cerebrovascular ² (incluyendo acontecimientos hemorrágicos) |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | | |
| | Visión borrosa | | | Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Obstrucción vascular retiniana, defectos del campo de visión |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | | | |
| | | Acúfenos | | Sordera súbita |
| <i>Trastornos cardíacos</i> | | | | |
| | Palpitaciones ^{2,5} | Muerte cardíaca súbita ^{2,5} , Taquicardia ^{2,5} | | Angina de pecho inestable, arritmia ventricular, infarto de miocardio ² |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | | |
| Rubor | Hipotensión | Hipertensión | | |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | | | |
| Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión del sinus i rinitis) | Epistaxis | | | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | | |
| Nausea, Dispepsia (incluyendo dolor abdominal /discomfort ³) | Vómitos, reflujo gastroesofágico | | | |
| <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i> | | | | |
| | Rash | Urticaria ⁵ , Hiperhidrosis (sudoración) ⁵ | | Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y de los huesos</i> | | | | |
| Mialgia, Dolor de espalda, Dolor en las extremidades (incluyendo la extremidad de discomfort) | | | | |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | | |
| | | Hematuria | | |

| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | | | |
|--|--|--|--|------------------------|
| | Aumento del sangrado uterino ⁴ | Priapismo ⁵ , hemorragia peneana, Hematospermia | | Erecciones prolongadas |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | | |
| | Edema facial y dolor torácico ² | | | |

(1) Eventos no reportados en los estudios de registro y no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de la post-comercialización o los datos del estudio clínico del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

(2) La mayoría de los pacientes que han reportado estos eventos tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.

(3) Los términos MedDRA actuales incluyen molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar estomacal.

(4) Término clínico no-MedDRA para incluir informes de condiciones anormales / excesivas de sangrado menstrual tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia o hemorragia vaginal.

(5) Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos post-comercialización o estudio clínico del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; Y además, las estimaciones de frecuencia se basan en sólo 1 o 2 pacientes experimentando la reacción adversa en el estudio pivotal placebo-controlado de tadalafilo.

(6) La cefalea fue la reacción adversa más frecuente. Puede haber dolor de cabeza al comienzo del tratamiento; Y disminuye con el tiempo incluso si el tratamiento se continúa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

Disfunción eréctil

Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en

los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar se asocia con la disminución de la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de cGMP en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo aumenta las concentraciones de GMPc que resultan en la relajación de la célula del músculo liso vascular pulmonar y la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Disfunción eréctil

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, así como la capacidad de los pacientes para alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en comparación con placebo en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los estudios clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).

Se realizaron tres estudios en varones para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos estudios se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Tadalafilo administrado en dosis de 2 a 100 mg se ha evaluado en 16 estudios clínicos involucrando a 3250 pacientes, incluyendo pacientes con disfunción eréctil de diversas gravedad (leve, moderada, grave),

etiologías, edades (rango 21-86 años) y etnias. La mayoría de los pacientes reportaron disfunción eréctil de al menos 1 año de duración. En los estudios de eficacia primaria de poblaciones en general, el 81% de los pacientes informó que tadalafilo mejoró sus erecciones en comparación con el 35% que recibieron placebo. Además, los pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad reportaron erecciones mejoradas mientras tomaban tadalafilo (86%, 83% y 72% para leve, moderada y grave respectivamente, comparado con 45%, 42% y 19% con placebo). En los estudios de eficacia primaria, el 75% de los intentos de coito fueron exitosos en pacientes tratados con tadalafilo en comparación con el 32% con placebo.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil secundaria por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.

Eficacia en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 405 pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La terapia de fondo permitida incluía bosentan (dosis de mantenimiento estable hasta 125 mg dos veces al día) y anticoagulación crónica, digoxina, diuréticos y oxígeno. Más de la mitad (53,3%) de los pacientes en el estudio recibían terapia con bosentan concomitante.

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los cinco grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y tenían un diagnóstico de HAP idiopática, relacionado con la enfermedad del colágeno, relacionado con el uso de anorexígenos, relacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociado con un defecto del tabique auricular o asociado con cirugía Reparación de por lo menos 1 año de duración de una derivación congénita sistémica-pulmonar (por ejemplo, defecto del septo ventricular, ducto arterial). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (rango 14 a 90 años), siendo la mayoría de los pacientes caucásicos (80,5%) y mujeres (78,3%). Las etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) fueron predominantemente idiopáticas (61,0%) y relacionadas con la enfermedad vascular del colágeno (23,5%). La mayoría de los pacientes tenían una clase funcional III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (65,2%) o II (32,1%). El promedio de la línea de base de 6 minutos a pie de distancia (6MWD) fue de 343,6 metros.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde la línea de base a la semana 16 en 6 minutos a pie (6MWD). Sólo el tadalafilo 40 mg logró el protocolo definido nivel de significación con un aumento mediano ajustado a placebo en 6MWD de 26 metros ($p = 0,0004$, IC del 95%: 9,5, 44,0, método Hodges-Lehman preespecificado) (media 33 metros, 95% CI: 15,2, 50,3). La mejora en la distancia a pie fue evidente a partir de 8 semanas de tratamiento. En la semana 12 se demostró una mejoría significativa ($p < 0,01$) en la DTC 6 cuando se pidió a los pacientes que demoraran el estudio del medicamento para reflejar la concentración de la sustancia activa. Los resultados fueron generalmente consistentes en subgrupos según la edad, el sexo, la etiología de la PAH y la clase funcional basal de la OMS y la 6MD. El aumento mediano ajustado a placebo en la DTC6 fue de 17 metros ($p = 0,09$; IC del 95%: -7,1; 43,0; método de Hodges-Lehman preestablecido) (media 23 metros, IC del 95%: -2,4, 47,8) en los pacientes que recibieron tadalafilo 40 mg, además de su concomitante bosentan ($n = 39$), y fue de 39 metros ($p < 0,01$, IC del 95%: 13,0, 66,0; Predeterminado método de Hodges-Lehman) (media de 44 metros, IC del 95%: 19,7, 69,0) en los pacientes que recibieron tadalafilo 40 mg solo ($n = 37$).

La proporción de pacientes con mejoría en la clase funcional de la OMS en la semana 16 fue similar en los grupos de tadalafilo 40 mg y placebo (23% vs. 21%). La incidencia de empeoramiento clínico en la semana 16 en pacientes tratados con tadalafilo 40 mg (5%, 4 de 79 pacientes) fue menor que el placebo (16%, 13 de 82 pacientes). Los cambios en el puntaje de disnea de Borg fueron pequeños y no significativos con placebo y tadalafil 40 mg.

Población pediátrica

Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3 mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulación medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por mínimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil y en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que Tadalafilo Accord puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada. En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

En un rango de dosis de 2,5 mg a 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observa un aumento de la exposición inferior al proporcional. Durante el tratamiento con tadalafilo 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces mayor que después de una sola dosis.

Población Farmacocinética

La farmacocinética determinada con un enfoque poblacional en pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en sujetos sin disfunción eréctil.

En los pacientes con hipertensión pulmonar que no recibían bosentan concomitante, la exposición media de tadalafil en estado estacionario después de 40 mg fue 26% mayor que la de voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la C_{max} en comparación con los voluntarios sanos. Los resultados sugieren un menor aclaramiento de tadalafil en pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Debido al aumento de la exposición al tadalafil (AUC), a la limitada experiencia clínica ya la falta de capacidad para influir en el aclaramiento mediante diálisis, no se recomienda el uso de tadalafil en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debido al aumento de la exposición al tadalafil (AUC), a la limitada experiencia clínica ya la falta de capacidad para influir en el aclaramiento mediante diálisis, no se recomienda el uso de tadalafil en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). Si se prescribe Tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Raza

Los estudios farmacocinéticos han incluido sujetos y pacientes de diferentes grupos étnicos, y no se han identificado diferencias en la exposición típica al tadalafilo. No se requiere ajuste de dosis.

Género

En sujetos sanos de sexo femenino y masculino tras dosis únicas y múltiples de tadalafilo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición. No se requiere ajuste de dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg. No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

lactosa monohidrato,
croscarmelosa de sodio,
hipromelosa,
celulosa microcristalina,
estearato sorbitan,
estearato de magnesio

Cubierta pelicular

lactosa monohidrato,
hipromelosa,
dióxido de titanio (E171),
triacetina,
talco,
óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se encuentran empaquetados en blisters de Aluminio transparente PVC/PE/PVdC.

Tamaños disponibles: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 28, 30, 56 or 60, 84 comprimidos

No todos los tamaños de envases están disponibles.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81509

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2017

Fecha de la renovación de la autorización: Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).