

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Safilo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Safilo 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Safilo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 10 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 121,32 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Safilo 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 242,64 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Safilo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película, de color amarillo, de 9,60 mm × 5,20 mm, ovalado, grabado en una cara con la inscripción «T10» y liso en la otra.

Safilo 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimido recubierto con película, de color amarillo, de 12,25 mm × 6,50 mm, ovalado, grabado en una cara con la inscripción «T20» y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.

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

Tratamiento de los signos y los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.

El uso de Safilo no está indicado en mujeres.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hombres adultos

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

En aquellos pacientes en los que 10 mg de tadalafilo no produzca un efecto adecuado, se puede probar con 20 mg. Se debe tomar al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de la dosis es de una vez al día.

El uso de 10 mg y 20 mg de tadalafilo está indicado antes de la actividad sexual prevista y no está recomendado para un uso diario continuo.

En los pacientes que tengan previsto un uso frecuente de tadalafilo (es decir, al menos dos veces a la semana), se puede considerar adecuado el tratamiento de una vez al día con la dosis más baja de tadalafilo, según decida el paciente y considere el médico.

En estos pacientes, la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis se puede reducir a 2,5 mg una vez al día, según la tolerabilidad individual.

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

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En el caso de los pacientes que padezcan una insuficiencia renal grave, la dosis recomendada máxima es de 10 mg.

En pacientes con una insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de 2,5 ni 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil ni en la hiperplasia benigna de próstata (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de tadalafilo es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse, el médico responsable del tratamiento debe llevar a cabo una evaluación individual cuidadosa de la relación riesgo/beneficio. No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. La administración una vez al día no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, en caso de prescribirse, el médico responsable del tratamiento debe llevar a cabo una evaluación individual cuidadosa de la relación riesgo/beneficio (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres diabéticos

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe un uso destacado de tadalafilo en la población pediátrica respecto al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

Forma de administración

Vía oral.

Safilo está disponible en comprimidos recubiertos con película de 5, 10 y 20 mg para administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

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

En los estudios clínicos, el tadalafilo ha mostrado un aumento de los efectos hipotensores de nitratos. Se cree que esto se debe a los efectos combinados de los nitratos y el tadalafilo en la ruta óxido nítrico/GMPc. Por lo tanto, la administración de tadalafilo está contraindicada en pacientes que estén usando algún tipo de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

No se debe usar tadalafilo en hombres que padezcan una cardiopatía a los que se les desaconseje la actividad sexual. Los facultativos médicos deben tener en cuenta el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con una enfermedad cardiovascular preexistente.

Los grupos de pacientes siguientes con enfermedad cardiovascular no fueron incluidos en los ensayos clínicos y, por tanto, el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- Pacientes con infarto de miocardio en los últimos 90 días.
- Pacientes con angina de pecho inestable o angina de pecho que tuvo lugar durante una relación sexual.
- Pacientes con una insuficiencia cardíaca de clase 2 o superior de la asociación de cardiología de Nueva York (*New York Heart Association*) en los últimos 6 meses.
- Pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (< 90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada.
- Pacientes con un ictus en los últimos 6 meses.

Tadalafilo está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), 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, lo que incluye al tadalafilo, y estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicada, ya que puede provocar hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes del tratamiento con tadalafilo

Antes de contemplar el tratamiento farmacológico, se debe llevar a cabo una exploración física y una anamnesis para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, los médicos deben tener en cuenta el estado cardiovascular de sus pacientes, puesto que existe un grado de riesgo cardíaco relacionado con la actividad sexual. El tadalafilo posee propiedades vasodilatadoras, con lo que se producen disminuciones leves y transitorias de la presión sanguínea I (ver sección 5.1) y, por tanto, potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento adecuado después de una evaluación médica adecuada. Se desconoce si el tadalafilo es eficaz en pacientes que se hayan sometido a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin conservación de los nervios.

Cardiovascular

Se han notificado casos cardiovasculares graves, entre ellos, infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, ictus, accidentes isquémicos pasajeros, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia, tanto después de la comercialización como en los ensayos clínicos. La mayor parte de los pacientes en los que se han notificado estos acontecimientos presentaban factores de riesgo cardiovascular preexistentes. No obstante, no se puede determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, el tadalafilo, la actividad sexual o con una combinación de estos u otros factores.

El tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea en pacientes que estén recibiendo antihipertensivos de forma simultánea. Cuando se inicie el tratamiento diario con tadalafilo, se debe tener en cuenta desde el punto de vista clínico un posible ajuste de la dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que estén tomando bloqueantes de los receptores adrenérgicos α_1 , la administración simultánea de tadalafilo puede provocar hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la toma de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil, tras la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Puesto que este hecho puede ser relevante para todos los pacientes expuestos al tadalafilo, se debe advertir al paciente de que, en el caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar a un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Disminución o pérdida súbita de la audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque, en algunos casos, existían otros factores de riesgo (como edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes de que dejen de tomar tadalafilo y que busquen asistencia médica inmediata en el caso de que se produzca una disminución o pérdidas súbitas de audición.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de la administración de dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se ha evaluado la administración de una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de que se prescriba tadalafilo, el médico responsable del tratamiento debe realizar una evaluación individual cuidadosa de la relación riesgo/beneficio.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe indicar a los pacientes que tengan erecciones de más de 4 horas que busquen asistencia médica inmediata. Si no se trata el priapismo de inmediato, se puede producir daño en el tejido del pene y pérdida permanente de potencia.

El tadalafilo se debe emplear con precaución en pacientes con una deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de De la Peyronie) o en pacientes que padezcan trastornos que los predisponga al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores de la CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se prescriba tadalafilo a pacientes que usen inhibidores potentes de la CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), ya que se ha observado un aumento de la exposición al tadalafilo (AUC) si se combinan estos fármacos (ver sección 4.5).

Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de combinaciones de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes de que no tomen tadalafilo en esas combinaciones.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios con 10 mg o 20 mg de tadalafilo, tal como se indica a continuación. En cuanto a dichos estudios de interacciones en los que solo se empleó la dosis de 10 mg de tadalafilo, no se pueden descartar interacciones de relevancia clínica con dosis mayores.

Efectos de otros fármacos sobre el tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

El tadalafilo es metabolizado principalmente por la CYP3A4. Un inhibidor selectivo de la CYP3A4 —el ketoconazol (200 mg/día)— duplicó la exposición (AUC) del tadalafilo (10 mg) y aumentó la C_{max} en un 15 %, respecto a los valores del AUC y la C_{max} del tadalafilo en monoterapia. El ketoconazol (400 mg/día) cuadruplicó la exposición (AUC) del tadalafilo (20 mg) y aumentó la C_{max} en un 22 %. El ritonavir —un inhibidor de la proteasa (200 mg/dos veces al día)—, que es un inhibidor de la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C19 y la CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) del tadalafilo (20 mg), aunque la C_{max} no experimentó ningún cambio. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, y otros inhibidores de la CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el itraconazol y el zumo de pomelo, se deben administrar simultáneamente con precaución, ya que se prevé que aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4). Por lo tanto, podría aumentar la incidencia de las reacciones adversas que se enumeran en la sección 4.8.

Transportadores

Se desconoce el papel que desempeñan los transportadores (por ejemplo, la glucoproteína P) en la disposición del tadalafilo. Por lo tanto, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de transportadores.

Inductores del citocromo P450

Un inductor de la CYP3A4 —la rifampicina— redujo el AUC del tadalafilo un 88 %, en comparación con los valores del AUC del tadalafilo en monoterapia (10 mg). Se prevé que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia del tadalafilo, y se desconoce la magnitud de la disminución de eficacia. Otros inductores de la CYP3A4, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamacepina, también podrían disminuir las concentraciones plasmáticas del tadalafilo.

Efectos del tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

En los estudios clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha mostrado un aumento de los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, la administración de tadalafilo está contraindicada en pacientes que estén usando algún tipo de nitrato orgánico (ver sección 4.3). Según los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 pacientes estaban recibiendo dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en distintos puntos temporales, esta interacción duró más de 24 horas y ya no se

detectó después de transcurridas 48 horas tras la última dosis de tadalafilo. Por tanto, en un paciente al que se le prescriba cualquier dosis de tadalafilo (2,5-20 mg) y en el que se considere necesaria la administración de nitrato desde el punto de vista clínico en una situación potencialmente mortal, se debe dejar transcurrir al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de contemplar la administración de nitrato. En estas circunstancias, los nitratos se deben administrar únicamente bajo una supervisión médica estrecha con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluidos los bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diarias de 5 mg y dosis única de 20 mg) aumenta el efecto hipotensor de este bloqueante de los receptores adrenérgicos α de forma importante. Este efecto dura 12 horas como mínimo y puede ser sintomático, incluido el síncope. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4).

En los estudios de interacciones llevados a cabo en un número limitado de voluntarios sanos, estos efectos no se notificaron con alfuzosina ni tamsulosina. No obstante, se debe extremar la precaución cuando se use tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con algún bloqueante de los receptores adrenérgicos α , especialmente en las personas de edad avanzada. Los tratamientos se deben iniciar con la pauta posológica mínima e ir ajustándolos progresivamente.

En los estudios de farmacología clínica se estudió el potencial del tadalafilo para aumentar los efectos hipotensores de los antihipertensivos. Se estudiaron las clases principales de fármacos antihipertensivos, lo que incluyó los bloqueantes de los canales de calcio (amlodipina), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (enalapril), los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β (metoprolol), los diuréticos tiacídicos (bendroflumetiácida) y los inhibidores de los receptores de la angiotensina II (distintos tipos y dosis, en monoterapia o en combinación con tiacidas, bloqueantes de los canales del calcio, betabloqueantes o alfabloqueantes). El tadalafilo (10 mg, salvo en el caso de los estudios realizados con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y amlodipino, en el que se administró una dosis de 20 mg) no interacciona de forma clínicamente significativa con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió el tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta 4 clases de antihipertensivos. En los pacientes que estaban tomando varios antihipertensivos, parece ser que las variaciones de la presión sanguínea tomada de forma ambulatoria estaban relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. En cuanto a esto último, los sujetos del estudio cuya presión sanguínea estaba bien controlada, la reducción fue mínima y semejante a la observada en los sujetos sanos. En los pacientes del estudio cuya presión sanguínea no estaba controlada, la reducción fue superior, aunque esta reducción no se asoció a síntomas hipotensores en la mayoría de los pacientes. En los pacientes que estén recibiendo antihipertensivos de forma simultánea, 20 mg de tadalafilo puede inducir una reducción de la presión sanguínea, que (salvo los alfabloqueantes; ver a continuación) es menor en términos generales y no es probable que tenga relevancia clínica. Un análisis de los datos de los estudios en fase III no mostraron ninguna diferencia en los acontecimientos adversos en los pacientes que estaban tomando tadalafilo con o sin antihipertensivos. No obstante, se debe proporcionar el consejo clínico adecuado a los pacientes en cuanto a la posible reducción de la presión sanguínea cuando estén siendo tratados con antihipertensivos.

Riociguat

Los estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 y riociguat. En los estudios clínicos, el riociguat ha mostrado un aumento de los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No existen datos de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso simultáneo de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores de la 5- α -reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparaba la administración conjunta de 5 mg de tadalafilo y 5 mg de finasterida frente a placebo y 5 mg de finasterida en el alivio de los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), no se identificaron reacciones adversas nuevas. No obstante, puesto que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacciones farmacológicas que evalúe los efectos de tadalafilo e inhibidores de la 5- α -reductasa (5-ARI), se debe tener precaución cuando se administre tadalafilo conjuntamente con 5-ARIs.

Sustratos de la CYP1A2 (p. ej., teofilina)

Cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) en un estudio de farmacología clínica, no se produjo ninguna interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 l.p.m) de la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, se debe tener en cuenta cuando estos fármacos se administren de forma conjunta.

Etinilestradiol y terbutalina

El tadalafilo ha mostrado provocar un aumento de la biodisponibilidad oral del etinilestradiol. Se puede prever un aumento semejante con la administración oral de terbutalina, aunque se desconoce su consecuencia clínica.

Alcohol

Las concentraciones de alcohol (concentración sanguínea máxima media de 0,08 %) no se vieron afectadas por la administración conjunta de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Tampoco se observaron variaciones en las concentraciones de tadalafilo a las 3 horas de la administración conjunta con alcohol. El alcohol se administró de modo que aumentara al máximo la tasa de absorción del alcohol (en ayunas durante la noche y sin ingerir alimentos hasta 2 horas después de la ingesta de alcohol). El tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea provocada por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol de 40° [vodka] en un varón de 80 kg de peso), pero en algunos pacientes se observó mareo postural e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión, y el mareo se produjo con una frecuencia semejante a la de la administración de alcohol solo. El efecto del alcohol en la función cognoscitiva no aumentó por el efecto del tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se prevé que el tadalafilo provoque una inhibición ni una inducción de relevancia clínica del aclaramiento de los fármacos metabolizados por las isoformas del sistema CYP450. Los estudios han confirmado que el tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del sistema CYP450, que incluye: CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos de la CYP2C9 (p. ej., warfarina R)

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo efectos de relevancia clínica en la exposición (AUC) a la warfarina S o la warfarina R (sustrato de la CYP2C9), así como tampoco afectó a las variaciones del tiempo de protrombina inducidas por la warfarina.

Aspirina

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento de sangrado provocado por el ácido acetilsalicílico.

Medicamentos Antidiabéticos

No se han llevado a cabo estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. 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 durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo/metabolitos se excretan en la leche (para mayor información, ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Tadalafilo no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se han observado efectos en perros que podrían indicar una afectación de la fertilidad. Dos estudios clínicos consecutivos sugieren que este efecto es poco probable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración de espermatozoides 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 la frecuencia de las notificaciones de mareos en los grupos de tratamiento con placebo y tadalafilo de los ensayos clínicos fue semejante, los pacientes deben prestar atención al modo en el que reaccionan al tadalafilo antes de conducir o usar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que estaban tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, donde las incidencias aumentan con el aumento de la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y, por lo general, leves o moderadas. La mayoría de los casos de cefalea notificados con una administración de tadalafilo una vez al día se experimentan en los primeros 10-30 días de comenzar el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas a partir de notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (que comprenden un total de 8022 pacientes que recibieron tadalafilo y 4422 pacientes que recibieron placebo) en el tratamiento a demanda o administrado a diario de la disfunción eréctil y en el tratamiento administrado a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Convención de frecuencias: 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 $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²	
Trastornos del sistema nervioso				
	Cefalea	Mareo	Ictus ¹ (incluidos episodios hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios ¹ , migraña ² , convulsiones ² , amnesia transitoria	

Trastornos oculares				
		Visión borrosa, sensaciones descritas como dolor ocular	Defecto del campo visual, edema palpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ² , obstrucción vascular retiniana ²	Coriorretinopatía serosa central
Trastornos del oído y del laberinto				
		Acúfenos	Sordera súbita	
Trastornos cardíacos ¹				
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable ² , arritmia ventricular ²	
Trastornos vasculares				
	Rubor	Hipotensión ³ , hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Congestión nasal	Disnea, epistaxis		
Trastornos gastrointestinales				
	Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
		Rash	Urticaria, síndrome de Stevens-Johnson ² , dermatitis exfoliativa ² , hiperhidrosis (sudoración)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades			
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos de aparato reproductor y de la mama				
		Erecciones prolongadas	Priapismo, hemorragia del pene, hematospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
		Dolor torácico ¹ , edema periférico, fatiga	Edema facial ² , muerte cardíaca súbita ^{1,2}	

¹ La mayor parte de los pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular previos (ver sección 4.4).

² Reacciones adversas notificadas durante el período de farmacovigilancia poscomercialización; no se observaron en los ensayos clínicos controlados con placebo.

³ Notificados con una mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya estaban tomando antihipertensivos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado una incidencia ligeramente mayor de anomalías en los ECG, principalmente, bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo diario, en comparación con el placebo. La mayor parte de estas anomalías en el ECG no estaba relacionada con reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos de los pacientes de más de 65 años de edad que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, tanto para el tratamiento de la disfunción eréctil como para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En los ensayos clínicos con tadalafilo en los que se tomó a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificaron casos de diarrea con mayor frecuencia en los pacientes de más de 65 años de edad. En los ensayos clínicos con tadalafilo en los que se tomaron 5 mg una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, se notificaron casos de hiperplasia, mareo y diarrea con mayor frecuencia en los pacientes de más de 75 años de edad.

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron semejantes a los observados con dosis inferiores.

En el caso de una sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales que sean necesarias. 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 la disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción

El tadalafilo es un inhibidor selectivo reversible de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato de guanosina cíclica (GMPc). Cuando la estimulación sexual provoca la liberación de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 que ejerce el tadalafilo produce un aumento de las concentraciones de la GMPc en el cuerpo cavernoso, con lo que se produce la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en los tejidos del pene, que provoca una erección. El tadalafilo no ejerce ningún efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil sin estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* llevados a cabo han mostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5, que es una enzima que se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, el músculo liso vascular y visceral, el músculo estriado, los trombocitos, los riñones, los pulmones y el cerebelo. El efecto del tadalafilo es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas. El tadalafilo es más de 10 000 veces

más potente sobre la PDE5 que sobre las enzimas PDE1, PDE2 y PDE4 que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. El tadalafilo es más de 10 000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad por la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima que está implicada en la contractibilidad cardíaca. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y que es responsable de la fototransducción. El tadalafilo también es más de 10 000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado tres estudios clínicos en 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta al tadalafilo a demanda. El tadalafilo mostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y la capacidad para tener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la administración, así como la capacidad de los pacientes para obtener y mantener las erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias, en comparación con el placebo, ya a los 16 minutos de la administración.

La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo ninguna diferencia importante, en comparación con el placebo, en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (aumento máximo medio de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), en la presión arterial sistólica y diastólica en bipedestación (aumento máximo medio de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio en el que se evaluaban los efectos de tadalafilo en la vista, no se detectó ninguna alteración en la discriminación cromática (azul/verde) con la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hallazgo concuerda con la baja afinidad del tadalafilo por la PDE6, en comparación con la PDE5. A lo largo de todos los ensayos clínicos, las notificaciones de variaciones en la visión cromática fueron raras (< 0,1 %).

Se llevaron a cabo tres estudios en hombres para evaluar el posible efecto potencial de 10 mg de tadalafilo (un estudio de 6 meses de duración) y 20 mg de tadalafilo (un estudio de 6 meses de duración y un estudio de 9 meses de duración), administrados todos los días, en la espermatogénesis. En dos de estos estudios se observaron disminuciones del recuento de espermatozoides y la concentración de espermatozoides asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros, como motilidad, morfología y FSH.

Se han evaluado 16 ensayos clínicos con dosis de tadalafilo de 2 a 100 mg en 3250 pacientes, incluidos los pacientes con distintos grados de gravedad de la disfunción eréctil (leve, moderada y grave), causas, edades (intervalo: 21-86 años) y orígenes étnicos. La mayoría de los pacientes comunicaron una disfunción eréctil de al menos 1 año de duración. En los estudios principales de la eficacia realizados en las poblaciones generales, el 81 % de los pacientes comunicó que el tadalafilo había mejorado sus erecciones, en comparación con el 35 % en el caso del placebo. Asimismo, los pacientes con disfunción eréctil de todas las categorías de gravedad comunicaron mejoras de las erecciones mientras tomaban tadalafilo (86 %, 83 % y 72 % en la disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 45 %, el 42 % y el 19 % con el placebo). En los estudios principales de la eficacia, el 75 % de las tentativas de coito fueron satisfactorias en los pacientes que fueron tratados con tadalafilo, en comparación con el 32 % del grupo que recibió placebo.

En un estudio de 12 semanas de duración que se llevó a cabo en 186 pacientes (142 con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil secundaria a una lesión de la médula ósea, el tadalafilo mejoró la función eréctil de forma significativa, lo que tuvo como resultado un porcentaje medio por paciente de intentos satisfactorios en pacientes tratados con 10 o 20 mg de tadalafilo (dosis flexible, a demanda) del 48 %, en comparación con el 17 % de los que recibieron placebo.

Población pediátrica

Se ha llevado a cabo un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), en el que no se observó evidencia de eficacia. El estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con

placebo y paralelo y de 3 grupos de tratamiento de tadalafilo se realizó en 331 niños con 7-14 años de edad y DMD que estaban recibiendo tratamiento simultáneo con corticoesteroides. El estudio incluía un período con doble ciego de 48 semanas de duración, en el que los pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con 0,3 mg/kg de tadalafilo, 0,6 mg/kg de tadalafilo o placebo al día. El tadalafilo no demostró eficacia en la reducción del deterioro de la deambulación, medido con el criterio de valoración principal de la prueba de deambulación de 6 minutos (PD6M): la variación de la media de los mínimos cuadrados (MC) en la PD6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo que recibió placebo, en comparación con los -64,7 m del grupo que recibió 0,3 mg/kg de tadalafilo ($p = 0,307$) y -59,1 m en el grupo que recibió 0,6 mg/kg de tadalafilo ($p = 0,538$). Tampoco hubo evidencia de eficacia en ninguno de los análisis secundarios que se realizaron en este estudio. Los resultados globales de la seguridad de este estudio fueron, por lo general, coherentes con el perfil de seguridad conocido de tadalafilo y con los acontecimientos adversos (AA) previstos en una población pediátrica con DMD que estuviera recibiendo corticoesteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en todos los grupos de la población pediátrica en la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El tadalafilo se absorbe rápidamente tras la administración oral, y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza a una mediana del tiempo de 2 horas tras la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo tras la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que el tadalafilo se puede tomar con o sin alimentos. La hora de administración (mañana o tarde) no tuvo efectos de relevancia clínica en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es de aproximadamente 63 l, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. Con concentraciones terapéuticas, el 94 % del tadalafilo en plasma está unido a proteínas. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal.

Menos del 0,0005 % de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.

Biotransformación

El tadalafilo es metabolizado predominantemente por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450. El principal metabolito en circulación es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13 000 veces menos potente que el tadalafilo sobre la PDE5. Por consiguiente, no se prevé que sea activo desde el punto de vista clínico en las concentraciones observadas del metabolito.

Eliminación

El aclaramiento oral medio del tadalafilo es de 2,5 l/h, y la semivida media es de 17,5 horas en sujetos sanos.

El tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, de forma mayoritaria en las heces (alrededor del 61 % de la dosis) y en menor medida en la orina (alrededor del 36 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del tadalafilo en sujetos sanos es lineal respecto al tiempo y la dosis. En el intervalo de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición (AUC) aumenta con la dosis proporcionalmente. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se obtienen en el plazo de 5 días tras una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada con un enfoque poblacional en pacientes con disfunción eréctil es semejante a la farmacocinética de los pacientes que no la padecen.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los sujetos de edad avanzada sanos (de 65 años de edad y en adelante) presentaron un aclaramiento oral de tadalafilo más bajo, lo que produjo una exposición un 25 % más elevada (AUC), en comparación con los sujetos sanos de 19-45 años. Este efecto de la edad no tiene relevancia clínica y no precisa un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En los estudios de farmacología clínica que empleaban dosis únicas de tadalafilo (5-20 mg), la exposición (AUC) del tadalafilo se duplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 51-80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina: 31-50 ml/min) y en aquellos con nefropatía terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue un 41 % más elevada que la observada en sujetos sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación del tadalafilo.

Insuficiencia hepática

La exposición (AUC) del tadalafilo en pacientes con una insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A y B de Child-Pugh) es comparable a la de los sujetos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad del tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En el caso de que se prescriba tadalafilo, el médico responsable del tratamiento debe realizar una evaluación individual cuidadosa de la relación riesgo/beneficio. 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 (AUC) al tadalafilo en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor del AUC de los sujetos sanos. Esta diferencia en la exposición no precisa el ajuste de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se dispone de datos sobre teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal llevado a cabo en ratas, la dosis sin efectos observables fue de 30 mg/kg/día. En las ratas preñadas, el AUC del fármaco libre calculado en esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC de humanos con una dosis de 20 mg.

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio mermada. En perros a los que se les administró tadalafilo todos los días, durante 6-12 meses, con dosis de 25 mg/kg/día (lo que tuvo como resultado una exposición de al menos el triple [intervalo: 3,7-18,6] que la observada en humanos a los que se les administró una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo una regresión del epitelio seminífero tubular que tuvo como consecuencia una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Monohidrato de lactosa
Hidroxiopropilcelulosa bajo grado de sustitución
Hidroxiopropilcelulosa (E-463)
Celulosa microcristalina (E-460)
Laurilsulfato sódico (E-487)
Estearato de magnesio (E-470b)

Recubrimiento:

Hípromelosa (E-464)
Monohidrato de lactosa
Triacetina (E-1518)
Talco (E-553b)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Safilo 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blísters laminados de PVC/PE rígido recubierto con aluminio/PVDC envasados en cajas de 2, 4, 8 y 28 comprimidos recubiertos con película.

Safilo 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blísters laminados de PVC/PE rígido recubierto con aluminio/PVDC envasados en cajas de 2, 4, 8, 10, 12, 28, 45 y 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS Q PHARMA, S.L.,
C/ Moratín nº 15, Entlo, Oficina 6-7,
03008 Alicante (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es