

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tadalafilo Normogen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de

tadalafilo. Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 239,43 mg de lactosa (como lactosa monohidrato y como lactosa monohidrato secada por aspersión).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, elípticos, biconvexos y marcados con “T20” en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS), para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1).

Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada con enfermedades del colágeno.

Población pediátrica

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de 40 mg (dos x 20 mg comprimidos recubiertos con película) tomados una vez al día.

Población pediátrica (de 2 años a 17 años de edad)

A continuación se muestran las dosis recomendadas una vez al día en función de las categorías de edad y peso en pacientes pediátricos.

Edad y/o peso del paciente pediátrico	Dosis diaria recomendada y régimen de administración
Edad \geq 2 años Peso corporal \geq 40 kg Peso corporal $<$ 40 kg	40 mg (dos comprimidos de 20 mg) una vez al día 20 mg (un comprimido de 20 mg o 10 ml de suspensión oral (SO), 2 mg/ml de tadalafilo*) una vez al día

* La suspensión oral está disponible para administrar a pacientes pediátricos que requieren 20 mg y no pueden tragar comprimidos.

Para pacientes $<$ 2 años, no hay disponibles datos farmacocinéticos o de eficacia de ensayos clínicos. No se ha establecido la dosis más adecuada de tadalafilo en niños de edad entre los 6 meses a $<$ 2 años. Por lo tanto, tadalafilo no está recomendado en este subgrupo de edad.

Dosis retrasada, dosis olvidada o vómitos

Si hay un retraso en la administración de tadalafilo, aunque sea dentro del mismo día, la dosis se debe tomar sin cambios en las dosis posteriores programadas. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si se olvidan de una dosis.

Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si se producen vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Adultos y población pediátrica (2 a 17 años, con un peso mínimo de 40 kg)

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica (2 a 17 años, peso menor de 40 kg)

En pacientes $<$ 40 kg y con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 10 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 20 mg una vez al día, en base a la eficacia y la tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda el uso de tadalafilo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Adultos y población pediátrica (2 a 17 años, con un peso mínimo de 40 kg)

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg una vez al día.

Población pediátrica (2 a 17 años, peso menor de 40 kg)

En pacientes $<$ 40 kg y con insuficiencia hepática de leve a moderada se puede considerar una dosis de inicio de 10 mg una vez al día.

Para pacientes de todas las edades, en caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica (edad < 2 años)

No se ha establecido la dosis y eficacia de tadalafilo para niños < 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Tadalafilo es para administración por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua, con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Infarto agudo de miocardio en los 90 días previos.

Hipotensión grave (< 90/50 mm Hg).

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

La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (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).

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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedades cardiovasculares

En los ensayos clínicos de HAP no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular:

- Pacientes con valvulopatía aórtica y mitral clínicamente significativas
- Pacientes con constricción pericárdica
- Pacientes con miocardiopatía restrictiva o congestiva
- Pacientes con disfunción significativa del ventrículo izquierdo
- Pacientes con arritmias que pongan en riesgo la vida
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria sintomática
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Puesto que no se dispone de 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 pulmonar venosa oclusiva (EPVO). Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venosa oclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a dichos pacientes. Si se produjeran síntomas de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad pulmonar venosa oclusiva asociada.

Tadalafilo posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden dar lugar a descensos transitorios en la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes, tales como obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo, depleción de volumen, hipotensión autonómica, o pacientes con hipotensión en reposo pueden verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfa₁-bloqueantes la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda, por tanto, 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 utilización 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 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, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe dejar de tomar Tadalafilo Normogen y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3). Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los ensayos clínicos y no se recomienda el uso en estos pacientes.

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, antecedentes previos de pérdida de audición y enfermedades asociadas al tejido conectivo) se debe informar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática

Debido a la mayor exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la incapacidad de influir en la eliminación mediante diálisis, tadalafilo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Dado que no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), no se recomienda la administración de tadalafilo.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se han notificado casos de priapismo en varones tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de 4 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 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 de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inductores o inhibidores del CYP3A4

No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de forma crónica inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de manera concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir (ver sección 4.5).

Tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo 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 Normogen con estos medicamentos.

Prostaciclina y sus análogos

No se ha estudiado en ensayos clínicos controlados la eficacia y seguridad de tadalafilo cuando se administra conjuntamente con prostaciclina o sus análogos. Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

Bosentan

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con bosentan (ver secciones 4.5 y 5.1).

Lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Antifúngicos azolados (por ejemplo ketoconazol)

Ketoconazol (200 mg al día) duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (10 mg) y aumentó la C_{max} en un 15 %, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo.

Ketoconazol (400 mg al día) cuadruplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) y aumentó la C_{max} en un 22 %.

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo ritonavir)

Ritonavir (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) incrementó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en un 32 % y disminuyó la

C_{max} en un 30 %.

Inductores del citocromo P450

Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (por ejemplo bosentan)

Bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato del CYP2C9 y CYP3A4, y un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42 %, así como la C_{max} en un 27 %, tras la administración conjunta de múltiples dosis. No se ha demostrado de manera concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes sometidos a tratamiento con bosentan (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y C_{max}) a bosentan o sus metabolitos. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de tadalafilo con otros antagonistas de los receptores de la endotelina-1.

Antimicrobianos (por ejemplo rifampicina)

Un inductor del CYP3A4, rifampicina (600 mg al día) redujo el AUC de tadalafilo en un 88 % y la C_{max} en un 46 %, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo (10 mg).

Efecto de tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

En los ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3).

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales del 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.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo (10 y 20 mg) para aumentar el efecto hipotensor de medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, tanto en monoterapia como en combinación. En pacientes que tomaban varios medicamentos antihipertensivos y en los que su presión sanguínea no estaba bien controlada, se observaron reducciones mayores en dicha presión que en aquellos pacientes cuya presión estaba perfectamente controlada, en donde la reducción fue mínima y similar con la presentada por sujetos sanos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir a una disminución en la presión sanguínea que es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica (excepto con la doxazosina, ver el párrafo anterior).

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).

Sustratos del CYP1A2 (por ejemplo teofilina)

Cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 latidos por minuto (lpm)) en la frecuencia cardíaca.

Sustratos del CYP2C9 (por ejemplo 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 CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Acido acetilsalicílico

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

Sustratos de la p-glicoproteína (por ejemplo digoxina)

Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la digoxina.

Anticonceptivos orales

En el estado estacionario, tadalafilo (40 mg una vez al día) incrementó la exposición (AUC) al etinilestradiol en un 26 % así como el valor de C_{max} en un 70 %, en relación con los valores de anticonceptivos orales administrados con placebo. No se observó un efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel, lo cual sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación por el tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Terbutalina

Con la administración de terbutalina por vía oral, cabe esperar un incremento similar en el AUC y C_{max} al observado con etinilestradiol, debido probablemente a la inhibición de la sulfatación por parte de tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Alcohol

Las concentraciones de alcohol no se vieron afectadas por la administración concomitante con tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tras la administración concomitante con 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 al 40 % [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

En base al análisis farmacocinético poblacional, en pacientes pediátricos las estimaciones del aclaramiento aparente (Cl/F) y el efecto de bosentán sobre Cl/F son similares a las de los pacientes adultos con HAP. No se considera necesario ajustar la dosis de tadalafilo con el uso de bosentan.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el 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 la toma de tadalafilo durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de tadalafilo en la leche. No puede excluirse un riesgo en el bebé lactante. Tadalafilo Normogen no se debe utilizar durante el periodo de 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 grupos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a tadalafilo, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo tratado con tadalafilo 40 mg fueron: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados.

En el estudio clínico pivotal de tadalafilo controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con tadalafilo a dosis que oscilaron entre 2,5 mg y 40 mg una vez al día, siendo tratados con placebo 82 pacientes. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia global de abandono debido a acontecimientos 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 de 20 mg y 40 mg una vez al día.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación recoge las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo.

Asimismo, se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o la experiencia poscomercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. A estos acontecimientos se les ha asignado o bien una "Frecuencia no conocida", puesto que la frecuencia en pacientes con HAP no puede estimarse a partir de los datos disponibles, o bien una frecuencia basada en los datos obtenidos del ensayo clínico pivotal controlado frente a placebo de tadalafilo.

Frecuencia estimada: 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).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida¹
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad ⁵			Angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ⁶	Síncope, Migraña ⁵	Convulsiones ⁵ , Amnesia transitoria ⁵		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)
Trastornos oculares		Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Oclusión vascular retiniana, Defectos del campo de visión, Coriorretinopatía serosa central
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos		Pérdida súbita de audición
Trastornos cardiacos		Palpitaciones ^{2, 5}	Muerte cardíaca súbita ^{2, 5} , Taquicardia ^{2, 5}		Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio ²
Trastornos vasculares	Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión sinusal y rinitis)	Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales	Náusea, Dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal ³)	Vómitos, Reflujo gastroesofágico			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Urticaria ⁵ , Hiperhidrosis (sudoración) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo malestar en extremidades)				
Trastornos renales y urinarios			Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Aumento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , Hemorragia peneana, Hematospermia		Erecciones prolongadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema facial, Dolor torácico ²			

(1) Acontecimientos no notificados en los ensayos de registro y no pueden ser estimados de los datos disponibles. Son reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en ensayos clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

(2) La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos acontecimientos tenían factores de riesgo cardiovascular pre-existentes.

(3) Los términos MedDRA incluidos son malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar de estómago.

(4) Término clínico no MedDRA para referirse a los informes de situaciones con sangrado menstrual anormal/excesivo, tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia, o hemorragia vaginal.

(5) Reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en ensayos clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil y cuya frecuencia estimada se ha calculado en base a solo 1 ó 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de tadalafilo.

(6) La reacción adversa notificada de forma más frecuente fue cefalea. La cefalea puede aparecer al comienzo del tratamiento y disminuye con el tiempo incluso cuando se continúa con el tratamiento.

Población pediátrica

Un total de 51 pacientes pediátricos de 2,5 a 17 años con HAP fueron tratados con tadalafilo en ensayos clínicos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 pacientes pediátricos con HAP, desde recién nacidos hasta < 18 años, fueron tratados con tadalafilo en un estudio observacional poscomercialización (H6D-JE-TD01). Tras la administración de tadalafilo, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes fueron similares a las observadas en adultos. Debido a las diferencias en el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el género, el rango de edad y las dosis, los hallazgos de seguridad de estos ensayos se detallan por separado a continuación.

Ensayo clínico controlado con placebo en pacientes pediátricos (H6D-MC-LVHV)

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 35 pacientes de 6,2 a 17,9 años (mediana de edad de 14,2 años) con HAP, un total de 17 pacientes fueron tratados una vez al día con tadalafilo 20 mg (cohorte de peso medio, ≥ 25 kg a < 40 kg) o 40 mg (cohorte de mayor peso, ≥ 40 kg), y

18 pacientes fueron tratados con placebo durante 24 semanas. Los efectos adversos (EA) más frecuentes, aparecieron en ≥ 2 pacientes tratados con tadalafilo, fueron cefalea (29,4 %), infección de las vías respiratorias altas y gripe (17,6 % cada uno), y artralgia y epistaxis (11,8 % cada uno). No se notificaron muertes ni efectos adversos graves. De los 35 pacientes pediátricos tratados en el estudio controlado con placebo a corto plazo, 32 entraron en la extensión del estudio abierto a largo plazo de 24 meses y 26 pacientes completaron el seguimiento. No se observaron nuevas señales de seguridad.

Estudio farmacocinético no controlado en pacientes pediátricos (H6D MC LVIG)

En un estudio pediátrico de dosis múltiples ascendente, 19 pacientes con una mediana de edad de 10,9 años [rango 2,5 - 17 años] recibieron tadalafilo una vez al día, en tratamiento abierto de 10 semanas de duración (Período 1) y de hasta 24 meses más en una prórroga (Período 2). Se notificaron efectos adversos graves en 8 pacientes (42,1 %). Estos fueron hipertensión pulmonar (21,0 %), infección viral (10,5 %) e insuficiencia cardíaca, gastritis, pirexia, diabetes mellitus tipo 1, convulsión febril, presíncope, convulsiones y quiste ovárico (5,3 % cada uno). Ningún paciente fue discontinuado debido a los EAs. Se notificaron acontecimientos adversos surgidos con el tratamiento (TEAEs, por sus siglas en inglés) en 18 pacientes (94,7 %) y los TEAEs más frecuentes (que aparecieron en ≥ 5 pacientes) fueron cefalea, pirexia, infección de las vías respiratorias alta y vómitos. Se notificaron dos muertes.

Estudio poscomercialización en pacientes pediátricos (H6D-JE-TD01)

Los datos de seguridad se recopilaron durante un estudio observacional poscomercialización en Japón incluyendo a 391 pacientes pediátricos con HAP (período de observación máximo de 2 años). La edad media de los pacientes en el estudio fue de $5,7 \pm 5,3$ años, incluyendo 79 pacientes de < 1 año, 41 de 1 a < 2 años, 122 de 2 a 6 años, 110 de 7 a 14 años, y 39 de 15 a 17 años. Se notificaron EAs en 123 pacientes (31,5 %). Las incidencias de EAs (≥ 5 pacientes) fueron hipertensión pulmonar (3,6 %); cefalea (2,8 %); insuficiencia cardíaca y disminución del recuento de plaquetas (2,0 % cada uno); epistaxis e infección de las vías respiratorias altas (1,8 % cada una); bronquitis, diarrea y función hepática anormal (1,5 % cada uno); y gastroenteritis, gastroenteropatía con pérdida de proteínas y aumento de la aspartato aminotransferasa (1,3 % cada uno). La incidencia de efectos adversos graves fue del 12,0 % (≥ 3 pacientes), incluyendo hipertensión pulmonar (3,6 %), insuficiencia cardíaca (1,5 %) y neumonía (0,8 %). Se notificaron dieciséis muertes (4,1 %); ninguna estaba relacionada con tadalafilo.

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:
<https://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 con disfunción eréctil. Las reacciones adversas fueron similares a las

observadas 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 potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo incrementa la concentración de GMPc dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y 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, 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 potente que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es más de

10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. Tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, un 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 potente 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 potente para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en adultos

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

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los 5 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 habían sido diagnosticados con HAP que podía ser idiopática, asociada con enfermedades del colágeno, asociada con el uso de anorexígenos, asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada con un defecto atrio-septal, o asociada con una reparación quirúrgica realizada al menos 1 año antes de un shunt sistémico pulmonar congénito (por ejemplo un defecto del septo ventricular, ductus arterioso permeable). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (intervalo entre 14 y 90 años), siendo la mayoría de los pacientes de raza caucásica (80,5 %) y mujeres (78,3 %). Las etiologías de la hipertensión arterial

pulmonar (HAP) fueron predominantemente HAP idiopática (61,0 %) y asociada con enfermedades del colágeno (23,5 %). La mayoría de los pacientes tenían una clasificación funcional tipificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) III (65,2 %) o II (32,1 %). El valor basal medio de la distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M) fue de 343,6 metros.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en seis minutos (DR6M). Solo tadalafilo 40 mg alcanzó el nivel de significación definido por el protocolo, con un incremento de la mediana corregido con respecto a placebo, en la DR6M de 26 metros ($p = 0,0004$; IC 95%: 9,5 , 44,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 33 metros; IC 95 %: 15,2 , 50,3). La mejora en la distancia recorrida fue evidente desde las 8 semanas de tratamiento. Se observó una mejora significativa ($p < 0,01$), en la DR6M en la semana 12, cuando a los pacientes se les pidió que retrasaran la toma de los medicamentos en estudio con el fin de reflejar la concentración mínima de principio activo. Los resultados fueron generalmente consistentes en los subgrupos establecidos en función de edad, sexo, etiología de la HAP y valor basal de la clasificación funcional de la OMS y DR6M. El incremento de la mediana en la DR6M corregido con respecto a placebo, fue de 17 metros ($p = 0,09$; IC 95 %: -7,1 , 43,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 23 metros; IC 95 %: -2,4 , 47,8) en aquellos pacientes que estaban recibiendo 40 mg de tadalafilo concomitantemente con bosentan ($n = 39$) y de 39 metros ($p < 0,01$, IC 95%: 13,0 , 66,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 44 metros; IC 95%: 19,7 , 69,0) en aquellos pacientes tratados únicamente con tadalafilo 40 mg ($n = 37$).

La proporción de pacientes con mejoras en la clasificación funcional de la OMS en la semana 16 fue similar en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg y en el grupo tratado con placebo (23 % frente a 21 %). La incidencia de empeoramiento clínico en la semana 16 en pacientes tratados con tadalafilo 40 mg (5 %; 4 de 79 pacientes) fue inferior que en el grupo tratado con placebo (16 %; 13 de 82 pacientes). Los cambios en la disnea según la escala de Borg fueron pequeños y no significativos, tanto en el grupo tratado con placebo como en el tratado con 40 mg de tadalafilo.

Además, se observaron mejoras en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg, en comparación con placebo, en los dominios funcionalidad física, situación física, dolor corporal, estado general de salud, vitalidad e interacción social de la escala SF-36. No se observaron mejoras en los dominios estado emocional y salud mental de la escala SF-36. Se observaron mejoras, comparadas con placebo, con tadalafilo 40 mg en las escalas EuroQol (EQ-5D) US y UK, en cuanto a movilidad, autonomía, actividades habituales, dolor/malestar, componentes de ansiedad/depresión, y en la escala visual analógica (EVA).

Se determinaron parámetros hemodinámicos cardiopulmonares en 93 pacientes. Tadalafilo 40 mg incrementó el gasto cardíaco (0,6 l/min) y redujo la presión arterial pulmonar (-4,3 mm Hg), así como la resistencia vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm⁵) en comparación con los valores basales ($p < 0,05$).

Sin embargo, análisis *post hoc* demostraron que los cambios respecto a valores basales en los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares del grupo tratado con tadalafilo 40 mg no fueron significativamente distintos comparados con el grupo tratado con placebo.

Tratamiento a largo plazo

Se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo 357 pacientes del estudio controlado con placebo. De estos, 311 pacientes habían sido tratados con tadalafilo durante al menos 6 meses y 293 durante 1 año (mediana de la exposición 365 días; intervalo 2 a 415 días). Para aquellos pacientes para los que se dispone de datos, la tasa de supervivencia a 1 año es del 96,4 %. Además, la distancia recorrida a pie en 6 minutos y el status de clasificación funcional de la OMS parecieron estabilizados en aquellos pacientes tratados durante 1 año con tadalafilo.

La administración de 20 mg 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 ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).

Se realizaron tres ensayos 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 ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en 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 tales como motilidad, morfología y FSH.

Población pediátrica

Hipertensión arterial pulmonar en niños

Un total de 35 pacientes pediátricos con HAP de 6 a < 18 años fueron tratados en un estudio complementario de 2 períodos (además del antagonista del receptor de endotelina actual del paciente) (H6D-MC-LVHV) para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de tadalafilo. En el período doble ciego de 6 meses (período 1), 17 pacientes recibieron tadalafilo y 18 pacientes recibieron placebo.

La dosis de tadalafilo se administró en función del peso del paciente en la visita de selección. La mayoría de los pacientes (25 [71,4 %]) pesaban ≥ 40 kg y recibieron 40 mg, y el resto (10 [28,6 %]) pesaban entre ≥ 25 kg y < 40 kg y recibían 20 mg. Hubo 16 pacientes varones y 19 mujeres en este estudio; la mediana de edad para la población general fue de 14,2 años (rango de 6,2 a 17,9 años). No se incluyó ningún paciente menor de 6 años en el estudio. Las etiologías de hipertensión arterial pulmonar fueron predominantemente HAP idiopática (74,3 %) y HAP asociada con hipertensión pulmonar persistente o recurrente después de la reparación de un shunt sistémico pulmonar congénito (25,7 %). La mayoría de los pacientes estaban en clasificación funcional tipificada por la OMS II (80 %).

El objetivo principal del período 1 fue evaluar la eficacia de tadalafilo comparada con placebo para mejorar la DR6M desde el valor basal hasta la semana 24, según lo evaluado en pacientes de ≥ 6 a < 18 años de edad que eran capaces de realizar una prueba de R6M. Para el análisis principal (MMRM), el cambio medio por mínimos cuadrados (Error Estándar: ES) desde el valor basal hasta las 24 semanas en la DR6M fue de 60 (ES: 20,4) metros para tadalafilo y 37 (ES: 20,8) metros para placebo.

Además, en pacientes pediátricos con HAP de edad ≥ 2 a < 18 años, se utilizó un modelo de exposición-respuesta (ER) para predecir la DR6M en base a la exposición pediátrica después de dosis diarias de 20 o 40 mg estimadas mediante un modelo farmacocinético de población y un modelo ER adulto establecido (H6D-MC-LVGY). El modelo demostró similitud de respuesta entre el modelo previsto y el observado real de la DR6M en pacientes pediátricos de edad 6 a < 18 años del estudio H6D-MC-LVHV.

No hubo casos confirmados de empeoramiento clínico en ninguno de los grupos de tratamiento durante el período 1. La proporción de pacientes con mejoras en la clasificación funcional de la OMS desde el valor basal hasta la semana 24 fue del 40 % en el grupo de

tadalafilo en comparación con el 20 % en el grupo de placebo. Además, también se observó una tendencia positiva de eficacia potencial en el grupo de tadalafilo versus placebo en mediciones como NT-Pro-BNP (diferencia de tratamiento: -127,4, IC 95 %, -247,05 a -7,80), parámetros ecocardiográficos (TAPSE: diferencia de tratamiento 0,43, IC 95 %, 0,14 a 0,71; IE sistólica del ventrículo izquierdo: diferencia de tratamiento -0,40, IC 95 %, -0,87 a 0,07; IE diastólica del ventrículo izquierdo: diferencia de tratamiento -0,17, IC 95 %, -0,43 a 0,09; 2 pacientes con derrame pericárdico notificados del grupo de placebo y ninguno del grupo de tadalafilo), y CGI-I (mejoría en tadalafilo 64,3 %, placebo 46,7 %).

Datos de extensión a largo plazo

Un total de 32 pacientes del estudio controlado con placebo (H6D-MC-LVHV) entraron al período de extensión abierto de 2 años (período 2) durante el cual todos los pacientes recibieron tadalafilo en su dosis adecuada relacionada con la cohorte de peso. El objetivo principal del período 2 fue evaluar la seguridad a largo plazo de tadalafilo.

En total, 26 pacientes completaron el seguimiento, tiempo durante el cual no se observaron nuevas señales de seguridad. Se experimentó empeoramiento clínico en 5 pacientes; 1 tuvo un nuevo inicio de síncope, 2 tuvieron un aumento en la dosis del antagonista del receptor de la endotelina, 1 tuvo la adición de una nueva terapia concomitante específica para la HAP y 1 fue hospitalizado por progresión de la HAP. La clasificación funcional de la OMS se mantuvo o mejoró en la mayoría de los pacientes al final del período 2.

Efectos farmacodinámicos en niños < 6 años de edad

Debido a la disponibilidad limitada de medidas farmacodinámicas y la falta de un variable clínica adecuada y aprobada en niños menores de 6 años, la eficacia se extrapola en esta población mediante un emparejamiento de la exposición con el rango de dosis eficaz para adultos.

No se ha establecido la dosis y eficacia de tadalafilo para niños menores de 2 años.

Distrofia Muscular de Duchenne

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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se

alcanza en una mediana de tiempo de 4 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 influidas por la ingesta de alimentos, por lo que tadalafilo se puede tomar con o sin alimentos.

La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción. Para niños, tadalafilo se dosificó en ensayos clínicos y ensayos poscomercialización sin tener en cuenta alimentos y sin problemas de seguridad.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 l en el estado estacionario, 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 potente que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h en el estado estacionario y la semivida terminal plasmática es 16 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 el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada en individuos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observó un incremento en la exposición inferior al proporcional. Durante la administración diaria de 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces la obtenida después de una dosis única.

Farmacocinética en la población

En pacientes con hipertensión pulmonar que no estaban en tratamiento concomitante con bosentan, la exposición media a tadalafilo en el estado estacionario tras 40 mg fue un 26 % mayor comparada con la que presentaron voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la C_{max} comparado con voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor eliminación de tadalafilo en pacientes con hipertensión pulmonar comparado con la que presentan voluntarios sanos.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en la administración oral 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, tras una dosis de 10 mg. 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 mg 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 un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Debido a la mayor exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica, y a la incapacidad de influir en la eliminación mediante diálisis, tadalafilo no está recomendado 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. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos sobre la administración de dosis mayores de 10 mg a pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo.

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 tras una dosis de 10 mg. 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 a tadalafilo. No se requiere un ajuste de la dosis.

Sexo

En mujeres y hombres sanos tras dosis únicas y dosis múltiples de tadalafilo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición. No se requiere un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

Según los datos de 36 pacientes pediátricos con HAP de 2 años a < 18 años de edad, el peso corporal no tuvo impacto en el aclaramiento de tadalafilo; los valores de AUC en todos los grupos de peso pediátrico son similares a los de pacientes adultos a la misma dosis. Se demostró que el peso corporal es un indicador de la exposición máxima en los niños; debido a este efecto de peso, la dosis es de 20 mg diarios para pacientes pediátricos ≥ 2 años y que pesan < 40 kg, y la C_{max} se prevé que sea similar a los pacientes pediátricos que pesan ≥ 40 kg que toman 40 mg diarios. La T_{max} para la formulación de comprimidos se estimó en aproximadamente 4 horas y fue independiente del peso corporal. Los valores de vida media de tadalafilo se estimaron en un rango de 13,6 a 24,2 horas para un rango de 10 a 80 kg de peso corporal y no mostraron diferencias clínicamente relevantes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 posnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el principio activo 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 macho 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 tubular seminífero 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
lactosa monohidrato secada por aspersion
croscarmelosa sodica
hidroxipropilcelulosa (E-463)
celulosa microcristalina
laurilsulfato de sodio
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

lactosa monohidrato
hipromelosa 2910
triacetina
dióxido de titanio (E-171)
óxido de hierro amarillo (E-172)
talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio/PVC en envases de 56 comprimidos recubiertos con película.

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 NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025

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