ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película

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 233 mg de lactosa (como monohidrato).

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 naranja con forma de almendra de 12,09 mm x 7,37 mm, que llevan grabado "4467" en una cara.

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 ≥ 2 años	
Peso corporal ≥ 40 kg	40 mg (dos comprimidos de 20 mg) una vez al día
Peso corporal < 40 kg	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 ADCIRCA en niños de edad entre los 6 meses a < 2 años. Por lo tanto, ADCIRCA no está recomendado en este subgrupo de edad.

Dosis retrasada, dosis olvidada o vómitos
Si hay un retraso en la administración de ADCIRCA, aunque sea dentro del mismo día, la dosis debe tomarse 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, el uso de tadalafilo no está recomendado (ver 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 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 secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica (edad < 2 años)
No se ha establecido la dosis y eficacia de ADCIRCA para niños < 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

ADCIRCA es para administración por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse 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 alfa$_1$-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 ADCIRCA 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 ADCIRCA con estos medicamentos.

Prostaciclinas y sus análogos

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

Bosentán

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

Lactosa

ADCIRCA 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 bosentán)
Bosentán (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 bosentán (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y C_{max}) a bosentán 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.

Antimicobacterianos (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 doce horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. 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 bosentán.

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. ADCIRCA 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 ADCIRCA 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 ADCIRCA, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en ≥ 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 ADCIRCA controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con ADCIRCA 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 (ADCIRCA 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 ADCIRCA. 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 ADCIRCA.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000), 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 conocida[1]
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 acontecimietos 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		Edema facial, Dolor torácico[2]			

administración					

(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 o 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA.
(6) La reacción adversa notificada de forma más frecuente fue cefalea. La cefalea puede aparecer al comienzo del tratamiento y disminye 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 ADCIRCA 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 ADCIRCA 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 descontinuado 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 vias 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 ± 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 cardiaca y disminución del recuento de plaquetas (2,0 % cada uno); epistaxis e infección de las vias 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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 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, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. 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 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 bosentán (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 bosentán.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los cinco grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y 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 primaria de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en 6 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 el valor basal de la clasificación funcional de la OMS y la 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 bosentán ($n = 39$) 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/cm^5) 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 esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

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 ADCIRCA 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 primaria 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 (EAs) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que ADCIRCA comprimidos y suspensión oral son bioequivalentes de acuerdo al AUC(0-∞) en ayunas. El t_{max} de la suspensión oral es aproximadamente 1 hora más tarde que el de los comprimidos, sin embargo, la diferencia no se consideró clínicamente relevante. Si bien los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos, la suspensión oral debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

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. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que los comprimidos y la suspensión oral de ADCIRCA son bioequivalentes según AUC(0-∞). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo comprimidos recubiertos con película se ven influidos por la ingesta de alimentos, por lo que ADCIRCA comprimidos puede tomarse con o sin alimentos. No se ha investigado el efecto de la ingesta de alimentos en la velocidad y la magnitud de absorción con tadalafilo suspensión oral; por lo tanto, tadalafilo suspensión debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida. 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 bosentán, 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
En base a datos de 36 pacientes pediátricos con HAP de edad 2 a < 18 años, 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 ensayos 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 1000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el 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
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Celulosa microcristalina
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Triacetina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/PE/PCTFE en envases con 28 y 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/005-006

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

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2008
Fecha de la última renovación: 22 de mayo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 2 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 2 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de suspensión oral contiene:
2,1 mg de benzoato de sodio (E211)
110,25 mg de sorbitol (E420)
3,1 mg de propilenglicol (E1520)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco a prácticamente blanco.

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 ≥ 2 años	
Peso corporal ≥ 40 kg	40 mg (dos comprimidos* de 20 mg) una vez al día
Peso corporal < 40 kg	20 mg (un comprimido de 20 mg o 10 ml de suspensión oral (SO), 2 mg/ml de tadalafilo*) una vez al día

* Los comprimidos están disponibles para pacientes que pueden tragarlos y toman una dosis de 20 o 40 mg.

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

Dosis retrasada, dosis olvidada o vómitos
Si hay un retraso en la administración de ADCIRCA, aunque sea dentro del mismo día, la dosis debe tomarse 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, el uso de tadalafilo no está recomendado (ver 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 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 secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica (edad < 2 años)
No se ha establecido la dosis y eficacia de ADCIRCA para niños < 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

La suspensión oral debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La dosis prescrita de ADCIRCA suspensión oral se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (NG). Siga las instrucciones del fabricante de la sonda NG para administrar el medicamento. Para asegurar una adecuada dosificación, después de la administración de la suspensión oral, la sonda de alimentación enteral debe enjuagarse con al menos 3 ml de agua o cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para perfusión.

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 alfa$_1$-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 ADCIRCA 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 ADCIRCA con estos medicamentos.

Prostaciclinas y sus análogos

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

Bosentán

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

Excipientes

Benzoato de sodio
Este medicamento contiene 2,1 mg de benzoato de sodio en cada ml de suspensión oral.

Sorbitol
Este medicamento contiene 110,25 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Propilenglicol
Este medicamento contiene 3,1 mg de propilenglicol en cada ml.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; 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 bosentán)
Bosentán (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 bosentán (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y C_{max}) a bosentán 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.

Antimicobacterianos (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 síncopes. 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 ensayos 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
Ensayos 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 bosentán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. Los ensayos 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. ADCIRCA 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 ADCIRCA 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 ADCIRCA, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en ≥ 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 ADCIRCA controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con ADCIRCA 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 (ADCIRCA 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 ADCIRCA. 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 ADCIRCA.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000), 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 conocida[1]**
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 acontecimietos 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 o 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA.
(6) La reacción adversa notificada de forma más frecuente fue cefalea. La cefalea puede aparecer al comienzo del tratamiento y disminye 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 ADCIRCA 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 ADCIRCA 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 descontinuado 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 vias 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 ± 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 cardiaca y disminución del recuento de plaquetas (2,0 % cada uno); epistaxis e infección de las vias 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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 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, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. 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 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 bosentán (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 bosentán.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los cinco grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y 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 primaria de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en 6 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 el valor basal de la

clasificación funcional de la OMS y la 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 bosentán (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/cm^5) 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 esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

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 una 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 ADCIRCA 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 primaria 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 (EAs) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que ADCIRCA comprimidos y suspensión oral son bioequivalentes de acuerdo al AUC(0-∞) en ayunas. El t_{max} de la suspensión oral es aproximadamente 1 hora más tarde que el de los comprimidos, sin embargo, la diferencia no se consideró clínicamente relevante. Si bien los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos, la suspensión oral debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

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. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que los comprimidos y la suspensión oral de ADCIRCA son bioequivalentes según AUC(0-∞). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo comprimidos recubiertos con película se ven influidos por la ingesta de alimentos, por lo que ADCIRCA comprimidos puede tomarse con o sin alimentos. No se ha investigado el efecto de la ingesta de alimentos en la velocidad y la magnitud de absorción con tadalafilo suspensión oral; por lo tanto, tadalafilo suspensión debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida. 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 bosentán, 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
En base a datos de 36 pacientes pediátricos con HAP de edad 2 a < 18 años, 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 ensayos 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 1000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el 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

Goma xantana
Celulosa microcristalina
Carmelosa de sodio
Ácido cítrico
Citrato de sodio
Benzoato de sodio (E211)
Sílice coloidal anhidra
Sorbitol (E420), líquido (cristalizado)

Polisorbato 80
Sucralosa
Emulsión de simeticona, 30 % (que contiene simeticona, metilcelulosa, ácido sórbico, agua purificada)
Sabor a cereza artificial (contiene propilenglicol (E1520)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Tras la apertura inicial del frasco: 110 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en posición vertical. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de tereftalato de polietileno (PET) con una lámina sellado despegable y un cierre a prueba de niños de polipropileno (PP) que contiene 220 ml de suspensión oral, dentro de un envase.

Cada envase contiene un frasco y dos jeringas graduadas de 10 ml de polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés) con graduaciones de 1 ml y un adaptador a presión del frasco de LDPE.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación: El adaptador a presión del frasco que se proporciona en el envase del producto debe insertarse firmemente en el cuello del frasco antes del primer uso y permanecer en su lugar durante el uso del frasco. Agite bien el frasco durante al menos 10 segundos antes de cada uso. Agite de nuevo si el frasco reposa más de 15 minutos. La jeringa para dosificación debe insertarse en el adaptador a presión del frasco y la dosis debe extraerse del frasco invertido alineando la marca de graduación en ml con la parte inferior de la lengüeta de apoyo. El tapón debe ser reemplazado después de cada uso. Enjuague la jeringa colocando agua en un vaso y llenando la jeringa con agua y expulsando el agua.

La recuperación de la dosis de tadalafilo se logró con sondas nasogástricas (NG) de silicona y poliuretano de 60 cm de longitud y un tamaño de sonda de 8 Fr. Para asegurar una adecuada dosificación, después de la administración de la suspensión oral, la sonda NG debe enjuagarse con al menos 3 ml de agua o cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para perfusión.

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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/007

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

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2008
Fecha de la última renovación: 22 de mayo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película y suspensión oral
Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
España

Suspensión oral
Delpharm Huningue SAS
26 rue de la Chapelle
Huningue, 68330
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de tadalafilo

3. LISTA DE EXCIPIENTES

lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/005-006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR – SUSPENSIÓN ORAL

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 2 mg/ml suspensión oral
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 2 mg de tadalafilo

3. LISTA DE EXCIPIENTES

benzoato de sodio (E211), sorbitol (E420) líquido (cristalizado), propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

suspensión oral.
220 ml
Cada envase contiene 1 frasco, 2 jeringas y 1 adaptador a presión del frasco.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien el frasco del medicamento durante al menos 10 segundos antes de cada uso para mezclar completamente la suspensión.
Agitar de nuevo si el frasco reposa más de 15 minutos.
Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Tras la apertura inicial: usar dentro de los 110 días siguientes. Fecha de apertura:_____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

ADCIRCA 2 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO – SUSPENSIÓN ORAL

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 2 mg/ml suspensión oral
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de suspensión oral contiene 2 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

benzoato de sodio (E211), sorbitol (E420) líquido (cristalizado), propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
220 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien durante 10 segundos antes de utilizar.
Una vez al día.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Tras la apertura inicial: usar dentro de los 110 días siguientes.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto
1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ADCIRCA
3. Cómo tomar ADCIRCA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADCIRCA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza

ADCIRCA contiene el principio activo tadalafilo.
ADCIRCA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en adultos y en niños a partir de 2 años de edad.

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que actúan ayudando a relajarse a los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de sus pulmones, mejorando el flujo de sangre en los pulmones. El resultado de esto es una mejor capacidad para realizar actividad física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ADCIRCA

No tome ADCIRCA
- si es alérgico a tadalafilo o a alguno de los demás componentes (ver sección 6).
- si está tomando cualquier tipo de nitratos tales como el nitrito de amilo, que se administran para aliviar el “dolor en el pecho”. ADCIRCA puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico.
- si ha presentado anteriormente pérdida de visión - una enfermedad descrita como “infarto del ojo” (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica - NAION).
- si ha sufrido un ataque cardíaco en los últimos 3 meses.
- si tiene tensión arterial baja.
- si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (es decir, tensión alta en los pulmones) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (es decir, tensión alta en los pulmones provocada por coágulos). Los inhibidores de la PDE5, como ADCIRCA, han mostrado que producen un incremento del efecto hipotensivo de este medicamento. Si está tomando riociguat o no está seguro consulte a su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a tomar ADCIRCA.

Antes de tomar los comprimidos, dígale a su médico si usted tiene:

- cualquier problema de corazón distinto a su hipertensión pulmonar
- problemas con su tensión arterial
- cualquier enfermedad hereditaria del ojo
- una anomalía de los glóbulos rojos (anemia falciforme)
- cáncer de médula ósea (mieloma múltiple)
- cáncer de las células sanguíneas (leucemia)
- cualquier deformación de su pene, o erecciones inesperadas e indeseadas que duren más de 4 horas
- un problema hepático grave
- un problema de riñón grave.

Si usted experimenta una disminución o pérdida súbita de su visión o su visión está distorsionada, atenuada mientras está tomando ADCIRCA, deje de tomar ADCIRCA y contacte inmediatamente con su médico.

Se ha observado disminución o pérdida súbita de audición en algunos pacientes que toman tadalafilo. Aunque, no se sabe si el acontecimiento está directamente relacionado con tadalafilo, si experimenta disminución o pérdida súbita de audición, contacte de forma inmediata con su médico.

Niños y adolescentes
ADCIRCA no está recomendado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en niños menores de 2 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y ADCIRCA
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
NO tome estos comprimidos si está siendo tratado con nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por ADCIRCA o pueden afectar la forma correcta en que ADCIRCA funciona. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando:
- bosentán (otro tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar)
- nitratos (para el dolor de pecho)
- alfa bloqueantes para tratar la hipertensión arterial o problemas de próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infecciones bacterianas)
- comprimidos de ketoconazol (para tratar infecciones por hongos)
- ritonavir (para el tratamiento del SIDA – VIH)
- comprimidos para el tratamiento de la disfunción eréctil (inhibidores de la PDE5).

Toma de ADCIRCA con alcohol
El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar ADCIRCA, evite el consumo excesivo de alcohol (por encima de 5 unidades de alcohol), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No tome ADCIRCA durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario y haya discutido sobre esto con su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando estos comprimidos, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si se encuentra embarazada o en periodo de lactancia.

En perros tratados se observó una disminución en la producción de esperma por los testículos. Se ha observado en algunos hombres una reducción de esperma. Es poco probable que estos efectos produzcan una falta de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas
Se han comunicado casos de mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona a este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

ADCIRCA contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar ADCIRCA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ADCIRCA se presenta en forma de comprimidos de 20 mg. Trague el/los comprimido(s) entero(s) con un vaso de agua. El/los comprimido(s) puede(n) tomarse con o sin alimentos.

Hipertensión arterial pulmonar en adultos
La dosis habitual es de dos comprimidos de 20 mg tomados una vez al día. Debe tomar los dos comprimidos al mismo tiempo, uno detrás del otro. Si padece algún problema de hígado o riñón de carácter leve a moderado, su médico le puede aconsejar tomar solo un comprimido de 20 mg al día.

Hipertensión arterial pulmonar en niños (a partir de 2 años de edad) que pesen al menos 40 kg
La dosis recomendada es de dos comprimidos de 20 mg tomados una vez al día. Debe tomar los dos comprimidos al mismo tiempo, uno detrás del otro. Si padece algún problema de hígado o riñón de carácter leve a moderado, su médico le puede aconsejar tomar solo un comprimido de 20 mg al día.

Hipertensión arterial pulmonar en niños (a partir de 2 años de edad) que pesen menos de 40 kg
La dosis recomendada es un comprimido de 20 mg tomado una vez al día. Si padece algún problema de hígado o riñón de carácter leve a moderado, su médico le puede aconsejar tomar 10 mg una vez al día.

Otra(s) forma(s) farmacéutica(s) de este medicamento pueden ser más adecuadas para los niños; consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más ADCIRCA del que debe
Si usted o alguna otra persona toma más comprimidos de los que debiera, consulte con su médico o diríjase inmediatamente a un hospital, llevando el medicamento o el envase con usted. Puede experimentar cualquiera de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar ADCIRCA
Tome su dosis tan pronto como lo recuerde si está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que debería haberse tomado su dosis. NO tome una dosis doble para compensar la que ha olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con ADCIRCA
No deje de tomar sus comprimidos, a menos que le haya sido aconsejado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:
- reacciones alérgicas, incluyendo erupciones en la piel (frecuente).
- dolor en el pecho - no use nitratos, sino busque ayuda médica inmediatamente (frecuente).
- priapismo, una erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar ADCIRCA (poco frecuente). Si usted sufre este tipo de erección, con una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- pérdida de visión repentina (frecuencia rara), distorsionada, atenuada, visión central borrosa o disminución repentina de la visión (frecuencia no conocida).

Los siguientes efectos adversos se han comunicado de forma muy frecuente en pacientes que toman ADCIRCA (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, enrojecimiento, congestión nasal y sinusal (nariz taponada), náuseas, indigestión (incluyendo dolor y malestar abdominal), dolores musculares, dolor de espalda y dolores en las extremidades (incluyendo malestar en las extremidades)

Otros efectos adversos que se han comunicado:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- visión borrosa, presión arterial baja, hemorragia nasal, vómitos, sangrado uterino incrementado o anormal, hinchazón de la cara, reflujo, migrañas, latidos irregulares del corazón y desvanecimiento.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- convulsiones, pérdida pasajera de la memoria, urticaria, sudoración excesiva, sangrado en el pene, presencia de sangre en el semen y/o en la orina, presión arterial alta, pulso acelerado, muerte súbita cardíaca y zumbido de oídos.

Los inhibidores de la PDE5 también son utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. Se han notificado raramente los siguientes efectos adversos:
- Disminución o pérdida parcial, temporal o permanente de la visión de uno o ambos ojos y reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara o de la garganta. Asimismo, se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Se han comunicado algunos efectos adversos en hombres que estaban tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estos efectos no han sido vistos durante los ensayos clínicos para hipertensión arterial pulmonar, y por tanto se desconoce su frecuencia:
- hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, ataque de corazón y accidente cerebrovascular.

Se han comunicado algunos efectos adversos raros adicionales en hombres que toman tadalafilo que no fueron notificados durante los ensayos clínicos. Entre estos se incluyen:
- distorsionada, atenuada, visión central borrosa o disminución repentina de la visión (frecuencia no conocida).

La mayoría de los hombres que comunicaron casos de pulso acelerado, latidos irregulares del corazón, ataque de corazón, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca, habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar tadalafilo. No es posible determinar si estos acontecimientos estuvieron directamente relacionados con tadalafilo.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADCIRCA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de "CAD" y "EXP" respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADCIRCA
El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.
Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, ver sección 2 "ADCIRCA contiene lactosa" y "ADCIRCA contiene sodio".

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco.

Aspecto del producto y contenido del envase
ADCIRCA 20 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de color naranja. Tienen forma de almendra y están marcados con "4467" en una cara.

ADCIRCA 20 mg está disponible en envases de blísters con 28 o 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 50

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

ADCIRCA 2 mg/ml suspensión oral
tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto
1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ADCIRCA
3. Cómo tomar ADCIRCA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADCIRCA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza

ADCIRCA contiene el principio activo tadalafilo.

ADCIRCA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en adultos y en niños a partir de 2 años de edad. La suspensión oral está destinada a pacientes pediátricos que no pueden tragar comprimidos y cuya dosis es de 20 mg.

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que actúan ayudando a relajarse a los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de sus pulmones, mejorando el flujo de sangre en los pulmones. El resultado de esto es una mejor capacidad para realizar actividad física.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ADCIRCA

No tome ADCIRCA
- si es alérgico a tadalafilo o a alguno de los demás componentes (ver sección 6).
- si está tomando cualquier tipo de nitratos tales como el nitrito de amilo, que se administran para aliviar el “dolor en el pecho”. ADCIRCA puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico.
- si ha presentado anteriormente pérdida de visión – una enfermedad descrita como “infarto del ojo” (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica – NAION).
- si ha sufrido un ataque cardíaco en los últimos 3 meses.
- si tiene tensión arterial baja.
- si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (es decir, tensión alta en los pulmones) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (es decir, tensión alta en los pulmones provocada por coágulos). Los inhibidores de la PDE5, como ADCIRCA, han mostrado que producen un incremento del efecto hipotensivo de este medicamento. Si está tomando riociguat o no está seguro consulte a su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a tomar ADCIRCA.
Antes de tomar ADCIRCA, dígale a su médico si usted tiene:

- cualquier problema de corazón distinto a su hipertensión pulmonar
- problemas con su tensión arterial
- cualquier enfermedad hereditaria del ojo
- una anomalía de los glóbulos rojos (anemia falciforme)
- cáncer de médula ósea (mieloma múltiple)
- cáncer de las células sanguíneas (leucemia)
- cualquier deformación de su pene, o erecciones inesperadas e indeseadas que duren más de 4 horas
- un problema hepático grave
- un problema de riñón grave.

Si usted experimenta una disminución o pérdida súbita de su visión o su visión está distorsionada, atenuada mientras está tomando ADCIRCA, deje de tomar ADCIRCA y contacte inmediatamente con su médico.

Se ha observado disminución o pérdida súbita de audición en algunos pacientes que toman tadalafilo. Aunque, no se sabe si el acontecimiento está directamente relacionado con tadalafilo, si experimenta disminución o pérdida súbita de audición, contacte de forma inmediata con su médico.

Niños y adolescentes
ADCIRCA no está recomendado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en niños menores de 2 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y ADCIRCA
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
NO tome esta suspensión oral si está siendo tratado con nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por ADCIRCA o pueden afectar la forma correcta en que ADCIRCA funciona. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando:
- bosentán (otro tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar)
- nitratos (para el dolor de pecho)
- alfa bloqueantes para tratar la hipertensión arterial o problemas de próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infecciones bacterianas)
- comprimidos de ketoconazol (para tratar infecciones por hongos)
- ritonavir (para el tratamiento del SIDA – VIH)
- comprimidos para el tratamiento de la disfunción eréctil (inhibidores de la PDE5).

Toma de ADCIRCA con alcohol
El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar ADCIRCA, evite el consumo excesivo de alcohol (por encima de 5 unidades de alcohol), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No tome ADCIRCA durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario y haya discutido sobre esto con su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando la suspensión oral, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si se encuentra embarazada o en periodo de lactancia.

En perros tratados se observó una disminución en la producción de esperma por los testículos. Se ha observado en algunos hombres una reducción de esperma. Es poco probable que estos efectos produzcan una falta de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas
Se han comunicado casos de mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona a este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

ADCIRCA contiene benzoato de sodio (E211)
Este medicamento contiene 2,1 mg de benzoato de sodio en cada ml.

ADCIRCA contiene sorbitol (E420)
Este medicamento contiene 110,25 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que usted (o su hijo) padecen una intolerancia a ciertos azúcares, o se les ha diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, en la que el paciente no puede descomponer la fructosa, consulte usted (o su hijo) con su médico antes de tomar este medicamento.

ADCIRCA contiene propilenglicol (E1520)
Este medicamento contiene 3,1 mg de propilenglicol en cada ml.

ADCIRCA contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar ADCIRCA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ADCIRCA supensión oral se presenta en un frasco. Esto forma parte de un envase que también incluye un dispositivo de dosificación que se compone de dos jeringas para dosificación oral de 10 ml graduadas en fracciones de 1 ml y un adaptador a presión del frasco. Para ver las instrucciones sobre cómo usar el adaptador y la jeringa, lea el manual con las instrucciones de uso que se incluyen en el envase.

La dosis recomendada es de 10 ml de suspensión oral una vez al día para niños a partir de 2 años y que pesen menos de 40 kg.

Si padece algún problema de hígado o riñón de carácter leve a moderado, su médico le puede recetar una dosis menor.

La suspensión oral debe tomarse con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Si toma más ADCIRCA del que debe
Si usted o alguna otra persona toma más suspensión de la que debiera, consulte con su médico o diríjase inmediatamente a un hospital, llevando el frasco del medicamento con usted. Puede experimentar cualquiera de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar ADCIRCA
Tome su dosis tan pronto como lo recuerde si está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que debería haberse tomado su dosis. NO tome una dosis doble para compensar la que ha olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con ADCIRCA
No deje de tomar su medicamento, a menos que le haya sido aconsejado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:
- reacciones alérgicas, incluyendo erupciones en la piel (frecuente).
- dolor en el pecho - no use nitratos, sino busque ayuda médica inmediatamente (frecuente).
- priapismo, una erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar ADCIRCA (poco frecuente). Si usted sufre este tipo de erección, con una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- pérdida de visión repentina (frecuencia rara), distorsionada, atenuada, visión central borrosa o disminución repentina de la visión (frecuencia no conocida).

Los siguientes efectos adversos se han comunicado de forma muy frecuente en pacientes que toman ADCIRCA (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, enrojecimiento, congestión nasal y sinusal (nariz taponada), náuseas, indigestión (incluyendo dolor y malestar abdominal), dolores musculares, dolor de espalda y dolores en las extremidades (incluyendo malestar en las extremidades)

Otros efectos adversos que se han comunicado:
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- visión borrosa, presión arterial baja, hemorragia nasal, vómitos, sangrado uterino incrementado o anormal, hinchazón de la cara, reflujo, migrañas, latidos irregulares del corazón y desvanecimiento.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- convulsiones, pérdida pasajera de la memoria, urticaria, sudoración excesiva, sangrado en el pene, presencia de sangre en el semen y/o en la orina, presión arterial alta, pulso acelerado, muerte súbita cardíaca y zumbido de oídos.

Los inhibidores de la PDE5 también son utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. Se han notificado raramente los siguientes efectos adversos:
- Disminución o pérdida parcial, temporal o permanente de la visión de uno o ambos ojos y reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara o de la garganta. Asimismo, se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Se han comunicado algunos efectos adversos en hombres que estaban tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estos efectos no han sido vistos durante los ensayos clínicos para hipertensión arterial pulmonar, y por tanto se desconoce su frecuencia:
- hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, ataque de corazón y accidente cerebrovascular.

Se han comunicado algunos efectos adversos raros adicionales en hombres que toman tadalafilo que no fueron notificados durante los ensayos clínicos. Entre estos se incluyen:
- distorsionada, atenuada, visión central borrosa o disminución repentina de la visión (frecuencia no conocida).

La mayoría de los hombres que comunicaron casos de pulso acelerado, latidos irregulares del corazón, ataque de corazón, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca, habían tenido algún problema

cardíaco antes de tomar tadalafilo. No es posible determinar si estos acontecimientos estuvieron directamente relacionados con tadalafilo.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADCIRCA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco después de "CAD" y "EXP" respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No use el medicamento si el frasco ha estado abierto durante más de 110 días. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original. Conservar el frasco en posición vertical.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADCIRCA
El principio activo es tadalafilo. Cada ml contiene 2 mg de tadalafilo.

Los demás componentes son: goma xantana, celulosa microcristalina, carmelosa de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, benzoato de sodio (E211), sílice (coloidal anhidra), sorbitol (E420) (líquido cristalizado), polisorbato 80, sucralosa, emulsión de simeticona (simeticona, metilcelulosa, ácido sórbico, agua purificada), sabor artificial de cereza (contiene propilenglicol (E1520) y agua. Consulte la sección 2 "ADCIRCA contiene" para obtener más información sobre sorbitol, benzoato de sodio, propilenglicol y sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase
ADCIRCA 2 mg/ml es una suspensión oral de color blanco a prácticamente blanco.

ADCIRCA se acondiciona en un frasco que contiene 220 ml de suspensión oral con una lámina de sellado despegable y un cierre a prueba de niños dentro de un envase. Cada envase contiene un frasco, dos jeringas graduadas de 10 ml con graduaciones de 1 ml y un adaptador a presión del frasco.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación:
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España
- Delpharm Huningue SAS, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 50

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO
ADCIRCA 2 mg/ml suspensión oral
tadalafilo

Antes de usar ADCIRCA suspensión oral, lea y siga cuidadosamente todas las instrucciones paso a paso.

Estas "Instrucciones de uso" contienen información sobre cómo usar ADCIRCA suspensión oral.

INFORMACIÓN IMPORTANTE QUE DEBE SABER ANTES DE USAR ADCIRCA SUSPENSIÓN ORAL

El adaptador supone un RIESGO DE ASFIXIA por ser un componente pequeño. No una la jeringa para dosificación oral al adaptador hasta que el adaptador esté completamente insertado en el frasco. Para un uso seguro, se debe insertar completamente en el frasco. Para ser utilizado solo bajo supervisión de un adulto.

No deje que su hijo tome el medicamento sin su ayuda.

No use el frasco, la lámina de sellado, el adaptador o la jeringa para dosificación oral si están dañados.

No use el medicamento si el frasco ha estado abierto durante más de **110 días**. Ver la sección de **Eliminación** para conocer más sobre qué hacer con el medicamento que ya no usa.

Anote aquí la fecha de la primera apertura del frasco: _____

No lave la jeringa para dosificación oral con jabón o detergente. Por favor, vea las instrucciones de limpieza en los pasos 4b - 4c.

No introduzca la jeringa para dosificación oral en el lavavajillas. Puede que la jeringa no funcione tan bien como debería.

Use una jeringa para dosificación oral nueva después de **30 días**.

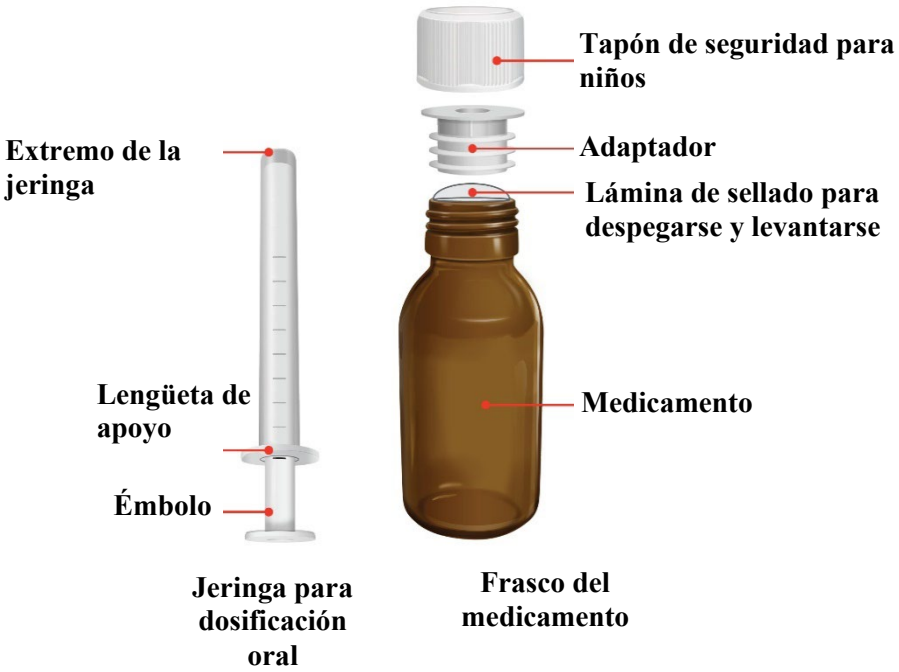
No se recomienda mezclar el medicamento con alimentos o agua. Puede afectar al sabor o impedir que reciba una dosis completa.

Administre **ADCIRCA** suspensión oral usando solo la jeringa para dosificación proporcionada con el medicamento.

El medicamento es blanco. Las burbujas de aire pueden ser difíciles de ver en la jeringa para dosificación oral cuando se prepara la dosis y pueden resultar en una dosis incorrecta.

En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero. La atención médica rápida es importante para adultos y niños, incluso si no nota ningún signo o síntoma.

Partes del sistema de administración de ADCIRCA suspensión oral



PASO 1: PREPARAR EL FRASCO

1a

Reúna el frasco del medicamento y el adaptador.
Lávese las manos con agua y jabón.

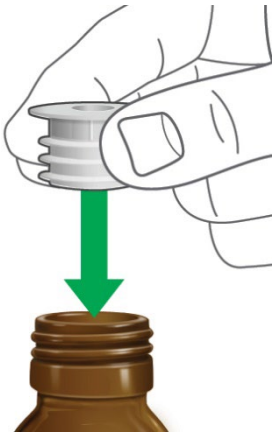
1b

Retire el tapón del frasco.
Apriete firmemente el tapón hacia abajo mientras lo gira en el sentido contrario a las agujas del reloj.
Retire el tapón del frasco.

1c

Solo antes del primer uso, despegue y retire la lámina de sellado.
Asegúrese de que la lámina de sellado se ha retirado por completo.

1d



Solo antes del primer uso, empuje el adaptador hasta que se ajuste completamente al frasco.

El adaptador supone un RIESGO DE ASFIXIA por ser un componente pequeño. Para un uso seguro, se debe insertar completamente en el frasco.

No una la jeringa para dosificación oral al adaptador hasta que el adaptador esté completamente insertado en el frasco.
No gire el adaptador.

1e

Vuelva a enroscar el tapón del frasco firmemente.
El tapón se adaptará al adaptador.

PASO 2: PREPARAR LA DOSIS

2a

Reúna el frasco del medicamento con el adaptador insertado y la jeringa para dosificación oral.
Asegúrese de que el tapón esté bien colocado.
Lávese las manos con agua y jabón.

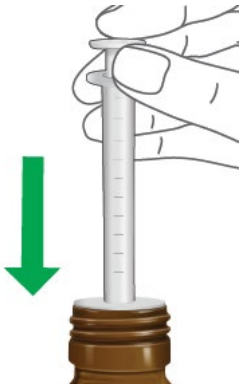
2b

Agite el frasco.
Agite bien el frasco del medicamento durante al menos 10 segundos **antes de cada uso** para mezclar completamente la suspensión.
Agite nuevamente si el frasco reposa más de 15 minutos.

2c

Retire el tapón del frasco.

2d

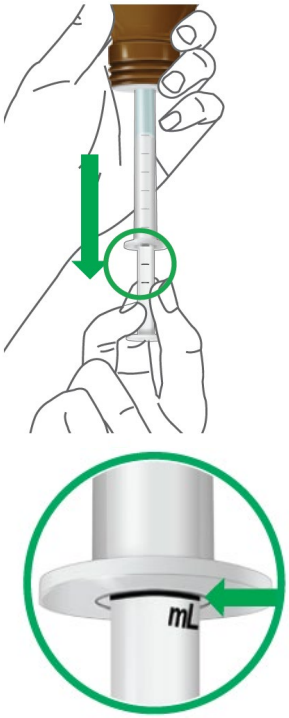


Inserte firmemente la jeringa para dosificación oral en la abertura del adaptador.
Asegúrese de que el extremo de la jeringa está completamente dentro del adaptador y que el émbolo esté introducido hasta el final del extremo de la jeringa.

2e

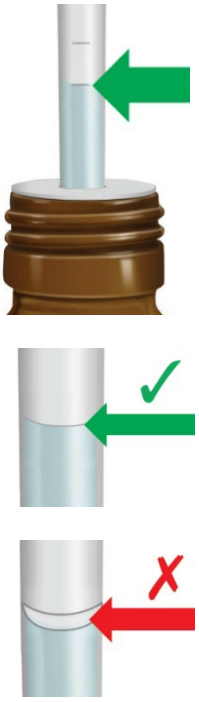
Gire hacia abajo el frasco con la jeringa para dosificación oral mientras mantiene la jeringa en su sitio.
Asegúrese de que el frasco esté hacia abajo.
Asegúrese de que la jeringa para dosificación oral permanezca completamente insertada en el adaptador.

2f



Extraiga la dosis.
Tire lentamente del émbolo hacia abajo hasta que la marca de graduación en ml sea visible debajo de la parte inferior de la lengüeta de apoyo para la dosis recetada para su hijo.
La marca de graduación se encuentra en el émbolo de la jeringa para dosificación oral.
Asegúrese de que el borde superior de la marca de graduación esté alineado con la parte inferior de la lengüeta de apoyo.

2g



Gire el frasco en posición vertical y verifique detenidamente que no haya burbujas de aire en la jeringa para dosificación oral.

⚠ Una burbuja de aire puede resultar en una dosis incorrecta.

El medicamento es blanco, del mismo color que la jeringa para dosificación oral. Las burbujas de aire pueden ser difíciles de ver.

Si hay una burbuja de aire, vuelva a vaciar el medicamento en el frasco y repita los pasos del 2e hasta el 2g.

2h

Retire la jeringa para dosificación oral del frasco.

No toque el émbolo.

PASO 3: ADMINISTRAR LA DOSIS

Coloque la jeringa para dosificación oral en un lado de la boca de su hijo. Dígale a su hijo que no muerda la jeringa.
No vacíe directamente el medicamento en la parte posterior de la garganta.
Empuje lenta y suavemente el émbolo hacia abajo hasta el final de la jeringa para que todo el medicamento se introduzca en la boca de su hijo.
Asegúrese de que su hijo se traga todo el medicamento.

PASO 4: LIMPIEZA

4a

Vuelva a enroscar el tapón del frasco firmemente.
No retire el adaptador. El tapón se adaptará.

4b

Llene la jeringa para dosificación oral con agua limpia.

⚠ **No** lave la jeringa para dosificación oral con jabón o detergente.

⚠ **No** retire el émbolo de la jeringa para dosificación oral.
Llene un vaso con agua limpia, inserte la jeringa para dosificación oral, y tire del émbolo hacia arriba para **llenar la jeringa con agua**.

4c

Empuje el émbolo hacia abajo y vacíe el agua en el vaso o en el lavabo.
Asegúrese de eliminar el agua de la jeringa para dosificación oral.
Sacuda el exceso de agua de la jeringa y séquela con un papel absorbente.
Conserve la jeringa para dosificación oral y el frasco en el envase original.
Lávese las manos con agua y jabón.

ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

ELIMINACIÓN DE LA JERINGA
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo desechar su jeringa.

CÓMO CONSERVAR SU MEDICAMENTO
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar el frasco en posición vertical.
Mantener el frasco y la jeringa para dosificación oral fuera de la vista y del alcance de los niños.

PREGUNTAS FRECUENTES

P. ¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi jeringa para dosificación oral?
R. No administre el medicamento. Las burbujas de aire pueden resultar en una dosis incorrecta.

Vuelva a vaciar el medicamento en el frasco y repita los pasos del 2e hasta el 2g.

P. ¿Qué sucede si hay demasiado medicamento en la jeringa para dosificación oral?
R. Mantenga el extremo de la jeringa en el frasco. Sujete el frasco en posición vertical. Empuje el émbolo hacia abajo hasta que la dosis correcta esté en la jeringa para dosificación oral.

P. ¿Qué sucede si no hay suficiente medicamento en la jeringa para dosificación oral?
R. Mantenga el extremo de la jeringa en el frasco. Sujete el frasco hacia abajo. Tire del émbolo hacia abajo hasta que la dosis correcta esté en la jeringa para dosificación oral.

P. ¿Qué pasa si me entra medicamento en el ojo o en el de mi hijo?
R. Lave el ojo inmediatamente con agua y consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Tan pronto como sea posible, lávese las manos y las superficies que hayan podido estar en contacto con el medicamento.

P. ¿Cómo viajo con este medicamento?
R. Asegúrese que tiene suficiente medicamento para todo el viaje. Lleve la jeringa para dosificación oral y el medicamento en su envase original. Conserve el medicamento en un lugar seguro en posición vertical.

P. ¿Puedo mezclar este medicamento con alimentos o agua antes de dárselo a mi hijo?
R. No se recomienda mezclar este medicamento con alimentos o con agua. Puede afectar al sabor del medicamento o impedir que se administre la dosis completa. Su hijo puede beber un vaso de agua después de haber tomado la dosis entera del medicamento.

P. ¿Qué hago si mi hijo escupe el medicamento?
R. **No** le administre más medicamento a su hijo. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

P. ¿Qué hago si mi hijo no se traga todo el medicamento?
R. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

P. ¿Qué hago si mi hijo traga demasiado medicamento?
R. Contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero.

PARA CONSULTAS O MÁS INFORMACIÓN SOBRE ADCIRCA SUSPENSIÓN ORAL
Para consultas o más información sobre ADCIRCA
- Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero
- Contacte con Lilly S.A. Tel: + 34-91 663 50 00

Para conocer más sobre su medicamento, lea el Prospecto completo y las Instrucciones de Uso de ADCIRCA dentro de este envase.

Para consultas o más información sobre ADCIRCA Suspensión Oral
Si tiene alguna duda o problema con su jeringa para suspensión oral, contacte con Lilly S.A. o con su médico, farmacéutico o enfermero. Comunique todas las RECLAMACIONES DE PRODUCTOS SANITARIOS o EFECTOS ADVERSOS, incluyendo SOSPECHAS DE INCIDENTES GRAVES, a Lilly S.A.