FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tadalafilo Alembic 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 81,7 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
Comprimidos recubiertos de color amarillo a amarillo pálido, redondos, con bordes biselados, marcados con "337" en una cara y lisos en la otra cara. Aproximadamente 7,10 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.

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

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

Tadalafilo Alembic no está indicado para su uso en mujeres.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos
En general, la dosis recomendada es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.
En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg.
Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

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

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

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

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede reducirse a 2,5 mg una vez al día, en función de la tolerabilidad del paciente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos
La dosis recomendada es de 5 mg todos los días, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. Para los hombres adultos que reciben tratamiento para la disfunción eréctil y la hiperplasia benigna de próstata, la dosis recomendada es también de 5 mg todos los días aproximadamente a la misma hora. Los pacientes que no pueden tolerar la dosis de 5 mg de tadalafilo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una terapia alternativa, dado que aún no se ha demostrado la eficacia de la dosis de 2,5 mg de tadalafilo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Poblaciones especiales

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

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

No se recomienda la administración de 2,5 o 5 mg de tadalafilo una vez al día, tanto para el tratamiento de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata, en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres con insuficiencia hepática
Para el tratamiento de la disfunción eréctil con tadalafilo a demanda, la dosis recomendada de tadalafilo es de 10 mg antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh, clase C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria de tadalafilo, tanto para el tratamiento de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata, en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para tadalafilo en la población pediátrica en relación con el tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

Tadalafilo Alembic está disponible en comprimidos recubiertos con película de 2,5; 5; 10 y 20 mg para administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

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

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

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

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares y, por tanto, el uso de tadalafilo está contraindicado en:
- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los últimos 90 días;
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual;
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association en los últimos 6 meses;
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada;
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

Tadalafilo está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si el episodio tuvo o no relación con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con Tadalafilo Alembic
Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata, y determinar las potenciales causas subyacentes.

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

Antes de comenzar el tratamiento para la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, se debe examinar a los pacientes para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluarlos cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección 4.3).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que estén tomando bloqueantes alfa1, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión
Se han notificado alteraciones visuales y casos de NOIA-NA en relación con el uso de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente que, en caso de presentar una alteración visual súbita, debe interrumpir el tratamiento con Tadalafilo Alembic y consultar con un médico de inmediato (ver sección 4.3).

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

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh, clase C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, en pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

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

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

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

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

Lactosa
Tadalafilo Alembic contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450
Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol, la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) se cuadruplicó y la C_{max} aumentó en un 22 %. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max}. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución, ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4).
Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 podría verse aumentada.

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

Inductores del citocromo P450
La administración de rifampicina, un inductor del CYP3A4, redujo el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción de la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros medicamentos

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

Antihipertensivos (incluidos los bloqueantes de los canales de calcio)
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis 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, puede ser sintomático e incluir la aparición de síncopes. Por lo tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección 4.4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Riociguat
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En ensayos clínicos se ha demostrado que riociguat 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, incluido tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

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

Sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilina)
No se observó ninguna interacción farmacocinética al administrar tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) en un estudio de farmacología clínica. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) de la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina
Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450
No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del citocromo CYP450, entre ellas CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

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

Ácido acetilsalicílico
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento de la duración de hemorragias causado por el ácido acetilsalicílico.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Tadalafilo Alembic no está indicado para su uso en mujeres.

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Si bien la frecuencia de notificaciones de mareo fue similar en ambos grupos de tratamiento (tadalafilo y placebo) de los ensayos clínicos, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a tadalafilo antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos comparativos con placebo (con un total de 7116 pacientes tratados con tadalafilo y 3718 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes (≥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).

Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema[2]
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular[1] (incluidos acontecimientos hemorrágicos), síncope, accidentes isquémicos transitorios[1], migraña[2], convulsiones, amnesia transitoria
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, hinchazón de los párpados, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)[2], oclusión vascular retiniana[2]
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Pérdida súbita de la audición
Trastornos cardíacos[1]			
		Taquicardia, palpitaciones	Infarto de miocardio, angina de pecho inestable[2], arritmia ventricular[2]
Trastornos vasculares			
	Rubefacción	Hipotensión[3], hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea,	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia, reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción, hiperidrosis (sudoración)	Urticaria, síndrome de Stevens-Johnson[2], dermatitis exfoliativa[2]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Hemorragia peneana, hematospermia	Erecciones prolongadas, priapismo[2]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico[1]	Edema facial[2], muerte súbita cardíaca[1, 2]

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).
(2) Reacciones adversas comunicadas durante la vigilancia poscomercialización pero no observadas en los ensayos clínicos comparativos con placebo.
(3) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya estaban tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Otras poblaciones especiales

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

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

4.9 Sobredosis

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados urológicos, fármacos usados para la disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, lo que permite la afluencia de sangre a los tejidos del pene y produce así una erección. Tadalafilo no produce efectos en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.

El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso, también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización. La relajación vascular que se produce aumenta la perfusión sanguínea, lo cual podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos
Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, las plaquetas, los riñones, los pulmones y el cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10 000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10 000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10 000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad
La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con el 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 de 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) con 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. En todos los estudios clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1 %).

Se realizaron tres ensayos en hombres 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 del recuento espermático y de la concentración de esperma asociadas con el 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.

Disfunción eréctil

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se realizaron tres ensayos clínicos con tadalafilo a demanda con 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente al placebo tanto en la función eréctil y la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

La administración diaria de dosis de 2,5; 5 y 10 mg de tadalafilo fue inicialmente evaluada en 3 ensayos clínicos en los que se incluyó un total de 853 pacientes de diferentes edades (entre 21 y 82 años) y razas, con disfunción eréctil de diferentes etiologías y grados de gravedad (leve, moderada, grave). En los dos estudios principales de eficacia en poblaciones generales, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57 % y un 67 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con tadalafilo 2,5 mg, en comparación con un 31 % y un 37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg, respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a tadalafilo 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68 % en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 52 % en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata
Tadalafilo fue estudiado en 4 ensayos clínicos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg en los cuatro ensayos fue de -4,8; -5,6; -6,1 y -6,3 en comparación con -2,2; -3,6; -3,8 y -4,2 con placebo. Las mejorías en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un período de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que también incluyó tamsulosina 0,4 mg como comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con tadalafilo 5 mg, tamsulosina y placebo fue de -6,3; -5,7 y -4,2 respectivamente.

Uno de estos ensayos evaluó las mejorías en disfunción eréctil y los signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron de 6,5 y -6,1 con tadalafilo 5 mg comparado con 1,8 y -3,8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71,9% con tadalafilo 5 mg en comparación con un 48,3% con placebo.

La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con tadalafilo 5 mg.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.
Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad ni la magnitud de absorción.

Distribución
El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, lo que indica que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a las proteínas. La unión a las 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, como mínimo, 13 000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

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

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el intervalo de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en el transcurso de 5 días de la administración de dosis únicas diarias.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada
Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), lo que resultó en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ningún 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 Cmax fue un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática
La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (clasificación Child-Pugh, clases A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos tras la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración de una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh, clase C). No se dispone de datos acerca de la administración de una dosis diaria de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe tadalafilo una vez al día, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad ni fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis con la que no se observó ningún efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo ninguna alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (lo que resultó en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 a 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
lactosa monohidrato;
hidroxipropilcelulosa;
croscarmelosa de sodio;
laurilsulfato de sodio;
povidona (K-25);
dióxido de silicio coloidal;
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:
Opadry amarillo 03F520005

Composición del material de recubrimiento:
hipromelosa (E464);
dióxido de titanio (E171);
macrogol (E1521);
talco (E553b);
óxido de hierro amarillo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-aluminio y aluminio-PVC/Aclar con:
Blíster de 1 comprimido recubierto con película (1 comprimido recubierto con película por caja) y
Blíster de 14 comprimidos recubiertos con película (14, 28 y 84 comprimidos recubiertos con película por caja).

Blíster de dosis unitarias perforados de aluminio-aluminio y blísteres de dosis unitarias perforados de aluminio-PVC/Aclar en cajas con 4 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente están comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd.
Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valletta VLT 1436,
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios