

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tadalafilo Normogen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 205,23 mg de lactosa (como monohidrato) y 34,20 mg de lactosa (como lactosa monohidrato secada por aspersión).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tadalafilo Normogen está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos, 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.

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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).

Insuficiencia hepática

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. 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

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

Forma de administración

Tadalafilo Normogen está disponible en comprimidos recubiertos con película de 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. Infarto agudo de miocardio en los 90 días previos.

Hipotensión grave (<90/50 mm Hg).

- Durante los estudios 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 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

Cardiovascular

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

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

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre la seguridad de tadalafilo en estos pacientes,

no se recomienda el uso de tadalafilo.

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad pulmonar venosa oclusiva (EPVO). Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venosa oclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a dichos pacientes. Si se produjeran síntomas de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad pulmonar venosa oclusiva asociada.

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

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

Visión

Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe dejar de tomar Tadalafilo Normogen y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3). Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los estudios clínicos y no se recomienda el uso en estos pacientes.

Disminución o pérdida súbita de audición

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

Insuficiencia renal y hepática

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

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

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se han notificado casos de priapismo en varones tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de 4 horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Tadalafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con

enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inductores o inhibidores del CYP3A4

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

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

Tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Tadalafilo Normogen con estos medicamentos.

Prostaciclina y sus análogos

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

Bosentan

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

Este medicamento contiene lactosa y sodio

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Antifúngicos azolados (por ejemplo ketoconazol)

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

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

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo ritonavir)

Ritonavir (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) incrementó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en un 32 % y disminuyó la C_{max} en un 30 %.

Inductores del citocromo P450

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

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

Medicamentos antimicrobianos (por ejemplo rifampicina)

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

Efecto de tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

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

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales del calcio)

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

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina.

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

Riociguat

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

Alcohol

La concentración de alcohol no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de

tadalafilo tras la coadministración 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 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).

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 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 de equilibrio, 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de tadalafilo en la leche. No puede excluirse un riesgo en el bebé lactante. Tadalafilo Normogen no se debe utilizar durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos estudios

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación recoge las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con Tadalafilo Normogen. Asimismo, se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido notificadas durante los estudios 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 estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de Tadalafilo Normogen.

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

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
	Reacciones de hipersensibilidad ⁵			Angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea ⁶	Síncope, Migraña ⁵	Convulsiones ⁵ , Amnesia transitoria ⁵		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)

<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Oclusión vascular retiniana, Defectos del campo de visión, Coriorretinopatía serosa central
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Acúfenos		Pérdida súbita de audición
<i>Trastornos cardíacos</i>				
	Palpitaciones ^{2, 5}	Muerte cardíaca súbita ^{2, 5} , Taquicardia ^{2, 5}		Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio ²
<i>Trastornos vasculares</i>				
Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión sinusal y rinitis)	Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náusea, Dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal ³)	Vómitos, Reflujo gastroesofágico			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Rash	Urticaria ⁵ , Hiperhidrosis (sudoración) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo malestar en extremidades)				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
		Hematuria		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				

	Aumento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , Hemorragia peneana, Hematospermia		Erecciones prolongadas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Edema facial, Dolor torácico ²			

(1) Acontecimientos no notificados en los estudios 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 estudios 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 estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil y cuya frecuencia estimada se ha calculado en base a solo 1 ó 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de Tadalafilo Normogen.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes con disfunción eréctil. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas.

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima

responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPC). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPC en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo incrementa la concentración de GMPC dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es más de

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

10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

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

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los 5 grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y habían sido diagnosticados con HAP que podía ser idiopática, asociada con enfermedades del colágeno, asociada con el uso de anorexígenos, asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada con un defecto atrio-septal, o asociada con una reparación quirúrgica realizada al menos 1 año antes de un shunt sistémico pulmonar congénito (por ejemplo un defecto del septo ventricular, ductus arterioso permeable). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (intervalo entre 14 y 90 años), siendo la mayoría de los pacientes de raza caucásica (80,5 %) y mujeres (78,3 %). Las etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) fueron predominantemente HAP idiopática (61,0 %) y asociada con enfermedades del colágeno (23,5 %). La mayoría de los pacientes tenían grado funcional tipificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) III (65,2 %) o II (32,1 %). El valor basal medio de la distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M) fue de 343,6 metros.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en seis minutos (DR6M). Solo tadalafilo 40 mg alcanzó el nivel de significación definido por el protocolo, con un incremento de la mediana corregido con respecto a placebo, en la DR6M de 26 metros ($p=0,0004$; IC 95%: 9,5 , 44,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 33 metros; IC 95 %: 15,2 , 50,3). La mejora en la distancia recorrida fue evidente desde las 8 semanas de tratamiento. Se observó una mejora significativa ($p<0,01$), en la DR6M en la semana 12, cuando a los pacientes se les pidió que retrasaran la toma de los medicamentos en estudio con el fin de reflejar la concentración mínima de principio activo. Los resultados fueron generalmente consistentes en los subgrupos establecidos en función de edad, sexo, etiología de la

HAP y valor basal del grado funcional de la OMS y DR6M. El incremento de la mediana en la DR6M corregido con respecto a placebo, fue de 17 metros ($p=0,09$; IC 95 %: -7,1 , 43,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 23 metros; IC 95 %: -2,4 , 47,8) en aquellos pacientes que estaban recibiendo 40 mg de tadalafilo concomitantemente con bosentan ($n=39$) y de 39 metros ($p<0,01$, IC 95%: 13,0 , 66,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 44 metros; IC 95%: 19,7 , 69,0) en aquellos pacientes tratados únicamente con tadalafilo 40 mg ($n=37$).

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

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

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

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

Tratamiento a largo plazo

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

La administración de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

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

Se realizaron tres estudios en varones para investigar el efecto potencial sobre la

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

Población pediátrica

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

Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular del medicamento de referencia un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en una mediana de tiempo de 4 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidas por la ingesta de alimentos, por lo que Tadalafilo Normogen puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 l en el estado estacionario, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h en el estado estacionario y la semivida

terminal plasmática es 16 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad

En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada en individuos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observó un incremento en la exposición inferior al proporcional. Durante la administración diaria de 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces la obtenida después de una dosis única.

Farmacocinética en la población

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en la administración oral en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos de edades comprendidas entre 19 y 45 años, tras una dosis de 10 mg. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child- Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos sobre la administración de dosis mayores de 10 mg a pacientes con insuficiencia hepática.

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

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos tras una dosis de 10 mg. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Raza

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

Sexo

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el 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 machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio 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 recubierto con película

lactosa monohidrato
lactosa monohidrato secada por aspersion
croscarmelosa sodica
hidroxipropilcelulosa (E-463)
celulosa microcristalina
laurilsulfato de sodio
estearato de magnesio

Cubierta pelicular

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
C/Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos, Madrid
(España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

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