

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vimtrile 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido: lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 245,5 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de 20 mg son comprimidos recubiertos con película convexos, redondos, amarillos, con un diámetro del núcleo de 10,3 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que el tadalafilo sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil, se requiere estimulación sexual.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificada como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1) en adultos. Se ha demostrado eficacia en la HAP idiopática (HAPI) y en la HAP relacionada con la enfermedad vascular del colágeno.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Disfunción eréctil en hombres adultos*

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados 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 del día.

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

#### *Hipertensión arterial pulmonar*

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

La dosis recomendada es de 40 mg administrada una vez al día con o sin alimentos.

#### Poblaciones especiales

##### *Hombres de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal*

###### *Hombres adultos con disfunción eréctil:*

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

En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria. (ver secciones 4.4 y 5.2.).

###### *Hipertensión arterial pulmonar:*

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomienda una dosis inicial de 20 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse a 40 mg una vez al día, según la eficacia y la tolerabilidad individuales.

En pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda el uso de tadalafilo. (Ver secciones 4.4 y 5.2.).

##### *Insuficiencia hepática*

###### *Hombres adultos con disfunción eréctil:*

La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con tadalafilo a demanda es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista y con o sin alimentos. Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo. No hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, si se prescribe, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo/beneficio individual. (Ver secciones 4.4 y 5.2.).

###### *Hipertensión arterial pulmonar:*

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh Clase A y B), después de dosis únicas de 10 mg, se puede considerar una dosis inicial de 20 mg una vez al día. Si se receta tadalafilo, el médico que lo prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo. No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda la dosificación de tadalafilo. (Ver secciones 4.4 y 5.2.).

##### *Hombres con diabetes*

###### *Hombres adultos con disfunción eréctil:*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes diabéticos.

### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica de tadalafilo en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tadalafilo en la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

### Forma de administración

Comprimidos 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 nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, la administración de tadalafilo está contraindicada 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 90 días previos.
- 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 6 meses anteriores.
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (< 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 (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, 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).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Antes de iniciar el tratamiento con tadalafilo

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil 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).

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.

### Cardiovascular

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.

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares no se incluyeron en los estudios clínicos de HAP:

- Pacientes con enfermedad de la válvula aórtica y mitral clínicamente significativa
- Pacientes con constricción pericárdica
- Pacientes con miocardiopatía restrictiva o congestiva
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda significativa
- Pacientes con arritmias potencialmente mortales
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria sintomática
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Dado que no hay 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 venooclusiva pulmonar (EVOP). Dado que no existen datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venooclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a dichos pacientes. Si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, se debe considerar la posibilidad de una EVOP asociada.

Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden provocar disminuciones transitorias de la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas afecciones subyacentes, como obstrucción severa del flujo de salida del ventrículo izquierdo, agotamiento de líquidos, hipotensión autonómica o pacientes con hipotensión en reposo, podrían verse afectados negativamente por dichos efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfa<sub>1</sub> bloqueantes, la administración concomitante de Vimtrile puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión arterial. Al iniciar el tratamiento diario con tadalafilo, se deben tener en cuenta las consideraciones clínicas adecuadas para un posible ajuste de la dosis de la terapia antihipertensiva.

### Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. 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 debe interrumpir el tratamiento con tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Los pacientes con trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, incluida la retinosis pigmentaria, no se incluyeron en los estudios clínicos y no se recomienda su 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 y antecedentes previos de pérdida de audición) se debe informar a los pacientes que dejen de tomar tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

### Insuficiencia renal y hepática

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

Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de la administración de una dosis única de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de

Child-Pugh). En pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh Clase C) e hipertensión arterial pulmonar no se han estudiado y, por lo tanto, no se recomienda la dosificación de tadalafilo.

La administración diaria para el tratamiento de la disfunción eréctil no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática. Si se receta tadalafilo, el médico que lo prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual del beneficio/riesgo.

#### 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 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 falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

#### Uso con inductores o inhibidores de CYP3A4

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

Para pacientes que toman de forma crónica inductores potentes de CYP3A4, como rifampicina, no se recomienda el uso de tadalafilo (ver sección 4.5).

#### Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de este medicamento 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 en dichas combinaciones.

#### Prostaciclina y sus análogos

La eficacia y seguridad de tadalafilo coadministrado con prostaciclina o sus análogos no se ha estudiado en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

#### Bosentán

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

#### Vimtrile contiene lactosa.

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

#### 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<sub>max</sub> aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y C<sub>max</sub> para tadalafilo solo.

El ketoconazol (400 mg diarios) aumentó la exposición de dosis única (AUC) de tadalafilo (20 mg) 4 veces y la C<sub>max</sub> en un 22 %. Ritonavir, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó al doble la exposición de dosis única (AUC) de tadalafilo (20 mg) sin cambios en la C<sub>max</sub>.

Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) aumentó la exposición de dosis única (AUC) de tadalafilo (20 mg) en un 32 % y disminuyó la C<sub>max</sub> en un 30 %. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa, como saquinavir y otros inhibidores de CYP3A4, como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo, deben administrarse con precaución, ya que se podría esperar que aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4). En consecuencia, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 podría aumentar.

#### *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

##### *Medicamentos antimicrobianos (por ejemplo, rifampicina)*

Rifampicina (600 mg diarios), un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 % y la C<sub>max</sub> en un 46%, en relación con los valores de AUC y C<sub>max</sub> para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en 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.

##### *Antagonistas de los receptores de endotelina-1 (p. ej., bosentan)*

Bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42 % y la C<sub>max</sub> en un 27 % después de la combinación de dosis múltiples. No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya reciben tratamiento con bosentan (ver las secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no afectó la exposición (AUC y C<sub>max</sub>) de bosentan o sus metabolitos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de tadalafilo y otros antagonistas de los receptores de la endotelina-1.

#### Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

##### *Nitratos*

En estudios clínicos, se demostró que el tadalafilo (5 mg, 10 mg y 20 mg) aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Esta interacción duró más de 24 horas y ya no fue detectable cuando habían transcurrido 48 horas después de la última dosis de tadalafilo. Por lo tanto, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3).

Según los resultados de un estudio 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 varios momentos, esta interacción duró más de 24 horas y ya no fue detectable cuando habían transcurrido 48 horas después de la última dosis de tadalafilo. Por lo tanto, en un paciente al que se le prescribió cualquier dosis de tadalafilo (5 mg - 20 mg), donde la administración de nitrato se considera médicamente necesaria en una situación que amenaza la vida, deben haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de que se considere la administración de nitrato. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica con un control hemodinámico adecuado.

##### *Antihipertensivos (incluyendo 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 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. 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 se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva. En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafil para aumentar los efectos hipotensores de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, ya sea como monoterapia o como parte de una terapia combinada, incluidos los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (enalapril), los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), los diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta y/o bloqueadores alfa). Tadalafilo (10 mg, excepto en estudios con bloqueadores de los receptores de angiotensina II y amlodipino en los que se aplicó una dosis de 20 mg) no tuvo interacción clínicamente significativa con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió el tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta 4 clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban múltiples antihipertensivos, los cambios en la presión arterial ambulatoria parecían estar relacionados con el grado de control de la presión arterial. En este sentido, en los sujetos del estudio cuya presión arterial estaba bien controlada, la reducción fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio cuya presión arterial no estaba controlada, la reducción fue mayor, aunque esta reducción no se asoció con síntomas hipotensivos en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafil 20 mg puede inducir una disminución de la presión arterial que (con la excepción de los bloqueadores alfa, ver más arriba) es, en general, menor y probablemente no sea clínicamente relevante. El análisis de los datos del ensayo clínico de fase 3 no mostró diferencias en los eventos adversos en pacientes que tomaban tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, se debe dar el consejo clínico adecuado a los pacientes con respecto a una posible disminución de la presión arterial cuando son 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. 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).

#### *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 cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

#### *Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)*

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg 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. 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.

#### *Píldora anticonceptiva oral*

En el estado estacionario, el tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición al etinilestradiol (AUC) en un 26 % y la Cmax en un 70 % en relación con los anticonceptivos orales administrados con placebo. No hubo un efecto estadísticamente significativo del tadalafilo sobre el levonorgestrel, lo que sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación intestinal por el tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

#### *Terbutalina*

Se puede esperar un aumento similar en el AUC y la Cmax observado con etinilestradiol con la administración oral de terbutalina, probablemente debido a la inhibición de la sulfatación intestinal por parte del tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

#### *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 ó 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 tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de 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. 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 o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo 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 warfarina.

#### *Aspirina*

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

#### *Sustratos de glicoproteína P (por ejemplo, digoxina)*

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

#### *Medicamentos antidiabéticos*

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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



posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones 5.1 y 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad de tadalafilo en disfunción eréctil

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil 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 tadalafilo de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 8.022 pacientes tratados con tadalafilo y 4.422 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil .

Frecuencia establecida: 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
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular <sup>1</sup> (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios <sup>1</sup> , Migraña <sup>2</sup> , Convulsiones <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Trastornos oculares</i>			
		Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) <sup>2</sup> , Obstrucción vascular retiniana <sup>2</sup>
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Sordera súbita
<i>Trastornos cardiacos<sup>1</sup></i>			

		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable <sup>2</sup> , Arritmia ventricular <sup>2</sup>
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor	Hipotensión <sup>3</sup> , Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Reflujo gastroesofágico	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Rash	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatitis exfoliativa <sup>2</sup> , Hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
		Dolor torácico <sup>1</sup> , Edema periférico, Fatiga	Edema facial <sup>2</sup> , Muerte cardíaca súbita <sup>1, 2</sup>

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

#### Descripción de 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 estuvieron asociadas a reacciones adversas.

#### Otras poblaciones especiales

Los datos en 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 tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

#### Resumen del perfil de seguridad de tadalafilo en hipertensión arterial pulmonar

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en  $\geq 10\%$  de los pacientes del brazo tratado con 40 mg de tadalafilo fueron: cefalea, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron

transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados.

En el estudio clínico pivotal de tadalafilo controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con tadalafilo a dosis que oscilaron entre 2,5 mg y 40 mg una vez al día, siendo tratados con placebo 82 pacientes. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia global de abandono debido a acontecimientos adversos fue baja (tadalafilo 11%, placebo 16%). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Las dosis estudiadas fueron de 20 mg y 40 mg una vez al día.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo. Asimismo, se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia postcomercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. A estos acontecimientos se les ha asignado 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.

Frecuencia establecida: 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 <sup>1</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
	Reacciones de hipersensibilidad <sup>5</sup>			Angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea <sup>6</sup>	Síncope, Migraña <sup>5</sup>	Convulsiones <sup>5</sup> , Amnesia transitoria <sup>5</sup>		Accidente cerebrovascular <sup>2</sup> (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) <sup>2</sup> , Oclusión vascular retiniana <sup>2</sup> , Defectos del campo de visión
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Acúfenos		Pérdida súbita de audición
<i>Trastornos cardiacos</i>				
	Palpitaciones <sup>2,5</sup>	Muerte súbita cardiaca súbita <sup>2,5</sup> , Taquicardia <sup>2,5</sup>		Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio <sup>2</sup>
<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 <sup>3</sup> )	Vómitos, Reflujo gastroesofágico			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Rash	Urticaria <sup>5</sup> , Hiperhidrosis (sudoración) <sup>5</sup>		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 <sup>4</sup>	Priapismo <sup>5</sup> , hemorragia peneana, hematospermia		Erecciones prolongadas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Edema facial, dolor torácico <sup>2</sup>			

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.

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. 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.

## 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 reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

#### Disfunción eréctil

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, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

El efecto de la inhibición de PDE5 sobre la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. La relajación vascular resultante aumenta la perfusión sanguínea, que puede ser el mecanismo por el cual se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden complementarse con la inhibición de la actividad nerviosa aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y la vejiga.

#### Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar se asocia con una liberación alterada de óxido nítrico por el endotelio vascular y la consiguiente reducción de las concentraciones de cGMP dentro del músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por parte del tadalafilo aumenta las concentraciones de cGMP, lo que da como resultado la relajación de las células del músculo liso vascular pulmonar y la 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 a través de la

PDE10.

### Eficacia clínica y seguridad

La administración 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 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 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.

### Disfunción eréctil

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, tadalafilo mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo 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.

Se ha evaluado tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población general con disfunción eréctil, el 81 % de los pacientes informó de que tadalafilo había mejorado sus erecciones en comparación con un 35 % con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban tadalafilo (86 %, 83 % y 72 % para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45 %, 42 % y 19 % respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales, el 75 % de las tentativas de coito fueron satisfactorias en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 32 % con placebo.

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 ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.

Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5, 5 y 10 mg, inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderado, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % 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 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito 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.



### 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 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 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 primaria 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 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/cms) 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 renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. Ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico.

## **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 influidas por la ingesta de alimentos, por lo que tadalafilo se puede tomar con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

### Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63-77 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 selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

### Eliminación

El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5-3,4 l/h y la semivida plasmática es 16-17,5 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

La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis.

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

La farmacocinética determinada con un enfoque poblacional en pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en sujetos sin disfunción eréctil.

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.

### Poblaciones especiales

#### *Población de edad avanzada*

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido 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. 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.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).

En caso de prescribirse tadalafilo en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes

con insuficiencia hepática.

No hay datos disponibles sobre la administración de una dosis diaria de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si el tadalafilo se prescribe una vez al día, el médico que prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo.

No se han estudiado pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda la dosificación de tadalafilo en estos pacientes.

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

No 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 fármaco 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 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 sódica,
- laurilsulfato de sodio,
- Celulosa microcristalina,
- Estearato de magnesio,

#### **Recubrimiento:**

- hipromelosa
- Lactosa monohidrato
- Triacetina

- Dióxido de titanio (E171)
- Talco
- Óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de 20 mg se envasan en blisters de PVC/PE/PVDC-Alu u oPa-Al-PVC/Al en cajas de cartón de 2, 4, 8, 10, 12, 28 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medochemie Ltd,  
1-10 Constantinoupoleos street,  
3011 Limassol, Chipre

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2023

Fecha de la última renovación:

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

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/>.