

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALDUS
TADALAFILO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está segura de algo pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.~~

1. Nombre del medicamento

~~Taldus Comprimidos recubiertos 5 mg~~

TALDUS Comprimidos recubiertos 20 mg

~~2. Composición cualitativa y cuantitativa~~

~~Cada comprimido recubierto 5 mg contiene:~~

~~Tadalafil 5 mg~~

~~Excipientes: copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, copolímero de metacrilato busilato básico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo~~

Cada comprimido recubierto 20 mg contiene:

Tadalafil 20 mg

Excipientes: copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, copolímero de metacrilato busilato básico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo, **C.S.**

3. Forma Farmacéutica

Comprimidos Recubiertos

4. Datos Clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil ~~en hombres adultos.~~

Para que tadalafil sea efectivo es necesaria la estimulación sexual

~~El uso de Tadalafil no está indicado en mujeres.~~

4.2 Posología y forma de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Posología

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 20mg. 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 utilizan ~~antes~~ rápido 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 médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

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

El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.
--

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

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

Hombres con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de Tadalafilo es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos límites acerca de la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, en caso de prescribirse, el método debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica.

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

Forma de administración

Tadalafilo está disponible en comprimidos recubiertos por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

Tadalafilo, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual esta 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 (NYHA) en los 6 meses anteriores
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), o hipertensión no controlada
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Tadalafilo está contraindicado en pacientes que presenta 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.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que se puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdidas de la visión repentinas, atribuidos a neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), condición en que el flujo sanguíneo al nervio óptico es bloqueado. Hasta el momento, no es posible determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son la causa de la pérdida de la visión o si este problema se debe a factores predisponentes del paciente, como problemas ópticos de tipo anatómico, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o una combinación de ambos.

Se debe advertir a aquellos pacientes que ya han experimentado un episodio de NAION en un ojo que tienen riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además, se debe instruir a los pacientes de solicitar atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica.

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 que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

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 al 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 estos acontecimientos se notificaron 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.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

de administración diaria de tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa₁ bloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. 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.

Insuficiencia renal y hepática

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

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata 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 el priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

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

Tadalafilo y otros medicamentos para la disfunción eréctil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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 en dichas combinaciones.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que solo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente 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 $C_{m\acute{a}x}$ aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y $M_{\acute{a}x}$ para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg y de un 22% en la $M_{\acute{a}x}$. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20mg) sin que hubiera modificación de la $M_{\acute{a}x}$. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podrían verse aumentada.

Transportadores

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

Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citodromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88%, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10mg). 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 citocromos CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efecto de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico. ~~En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo.~~ De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de tadalafilo (2,5 mg- 20mg) y presenten una situación clínica que suponga riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. En tales circunstancias, solo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

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 esta 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.

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 menos ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los Canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluzisa), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases.

~~En otro estudio de farmacología clínica, se estudio tadalafilo (20mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque esta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que recibían medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa bloqueantes ver el párrafo anterior) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostro que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.~~

Riociguat

~~Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. 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 información. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado.~~

Inhibidores de la 5-alfa-reductasa

~~En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de la 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 cardiaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

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

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20mg) 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 (10mg).

Medicamentos metabolizadores por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizadores 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 (10mg y 20mg) 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 (10mg y 20mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres

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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tadalafil 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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.

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con 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 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 y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²
Trastorno del sistema nervioso		Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ¹ ,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

				Migraña ² , Convulsiones ² , Amnesia transitoria
Trastornos oculares			Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos.	Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ² , Obstrucción vascular retiniana ² .
Trastorno del oído y del laberinto			Acúfenos	Sordera subita
Trastornos cardiacos			Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ² , Arritmia ventricular ² .
Trastornos vasculares		Rubor	Hipotensión ³ Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos		Congestión nasal	Disnea Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo grastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutaneo			Rash	Urticaria, síndrome de Stevens- Johnson ² , Dermatitis exfoliativa ² , Hiperhidrosis (sudoración)
Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y			Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

de la mama				peneana, Hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico ¹ , Edema periférico Fatiga	Edema facial ² , Muerte cardíaca súbita ^{1,2} .

- (1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular
- (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 tratadas con tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de esta alteración 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 tomando 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.

4.9 Sobredosis

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100mg 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, Farmacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08

Mecanismo de acción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local del 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 lo tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han demostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaqueta, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.00 veces mayor que para la PDE1, la PDE2 y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractibilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fotorransducción. También tadalafilo es mas de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

~~Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el periodo de respuesta a tadalafilo a demanda. 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.~~

~~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 1,6/0,8mmHg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mmHg, 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%).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10mg (un estudio de 6 meses) y 20mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de espermatozoides asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.~~

~~La administración diaria de dosis de 2,5; 5 y 10mg de tadalafilo fue inicialmente evaluada en 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, moderada, 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 2,5mg, 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 5mg 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.~~

~~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 10mg o 20mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17% en los pacientes del grupo placebo.~~

Población pediátrica

La agencia europea de medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

la administración oral. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 631, 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 0,00055 de la dosis administrada.

Biotransformación

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A 4 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 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis 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 (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más) 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 requiera 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TALDUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80ml/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 $C_{m\acute{a}x}$ fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye en forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

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). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe tadalafilo en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere 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 fototoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/Kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de un 30mg/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 macho ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25mg/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 20mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.~~