16.	Información farmacológica.

1.3.1 RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TADANERFI 5 mg Película Oral Soluble

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película oral soluble contiene 5 mg de tadalafilo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Películas orales solubles

4. DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI)

Tadalafilo

5. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

Los datos preclínicos de seguridad del medicamento se encuentran descritos en el punto 9.5 de los estudios clínicos y sus anexos, siendo estos:

Evaluación de mediciones de eficacia y seguridad y diagrama de flujo
Análisis farmacocinético
Evaluación de seguridad
Idoneidad de las mediciones
Variable(s) de eficacia primaria(s)
Mediciones de concentración de fármacos
Restricciones antes y durante el estudio

6. DATOS CLÍNICOS

6.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en varones adultos.

Para que el tadalafilo sea eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil, se requiere estimulación sexual. 5 mg solamente: tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna en varones adultos. TADANERFI no está indicado para su uso por mujeres.

6.2 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 anticipada y con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produce un efecto adecuado, se pueden probar 20 mg. Se puede tomar al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosis es una vez al día.

Tadalafil 10 y está diseñado para usarse antes de la actividad sexual anticipada y no se recomienda para un uso diario continuo.

En pacientes que anticipan un uso frecuente de TADANERFI (es decir, al menos dos veces por semana), se podría considerar adecuado un régimen una vez al día con las dosis más bajas de TADANERFI, según la elección del paciente y el criterio del médico.

En estos pacientes, la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día aproximadamente a la misma hora del día.

La idoneidad del uso continuo del régimen diario debe reevaluarse periódicamente.

Hiperplasia prostática benigna en hombres adultos (tadalafilo 5 mg solamente)

La dosis recomendada es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días con o sin alimentos. Para los hombres adultos que reciben tratamiento tanto para la hiperplasia prostática benigna como para la disfunción eréctil, la dosis recomendada también es de 5 mg tomados aproximadamente a la misma hora todos los días.

Poblaciones especiales

Hombres mayores

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave, 10 mg es la dosis máxima recomendada.

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

Hombres con insuficiencia hepática

Para el tratamiento de la disfunción eréctil con TADANERFI a demanda, la dosis recomendada de TADANERFI es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual anticipada y con o sin alimentos. Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de TADANERFI en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); Si se prescribe, el médico que prescribe 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 evaluado la dosificación una vez al día tanto para el tratamiento de la disfunción eréctil como para la hiperplasia prostática benigna en pacientes con insuficiencia hepática; por

lo tanto, si se prescribe, se debe tener cuidado.

La evaluación individual de beneficio/riesgo debe ser realizada por el médico prescriptor (ver secciones 4.4 y 5.2).

Hombres con diabetes
No se requieren ajustes de dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica
No existe un uso relevante de TADANERFI en la población pediátrica con respecto al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración:

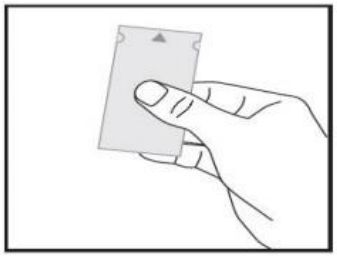
Las películas solubles orales TADANERFI son para uso oral y se toman sin agua. Si lo desea, TADANERFI también se puede usar con agua.

Debe colocarse en la lengua donde se disuelve rápidamente, consulte a continuación "Instrucciones sobre el manejo de las películas solubles orales".

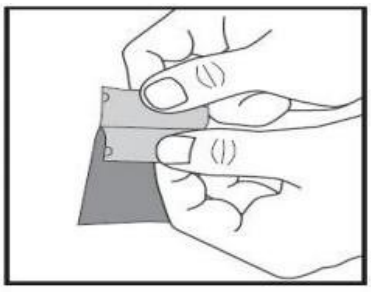
Instrucciones sobre el manejo de las películas orales solubles

Importante: No manipule la película soluble oral con las **manos mojadas**.

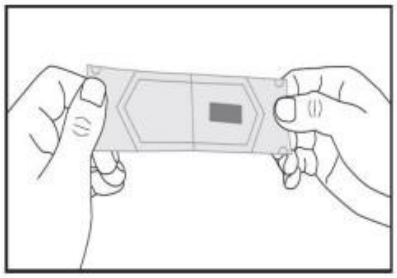
a) Tome la bolsa, ubique la marca de flecha en la parte superior de los lados de la bolsa y sostenga la bolsa con este lado hacia arriba. La bolsa está sellada aquí.



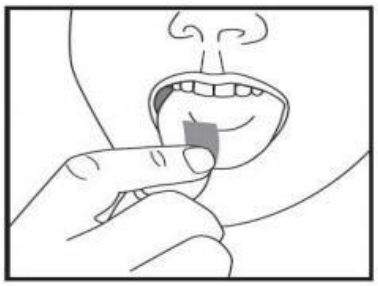
b) Separe suavemente ambas partes de la bolsa en la marca de la flecha. Ahora puede sostener cada uno entre el pulgar y el índice con una mano para cada parte.



c) Rasgue con cuidado ambas partes de la bolsa en direcciones opuestas hasta que se separen. La película oral soluble ahora es visible y se coloca en una de las partes separadas de la bolsa.



d) Saque la película soluble oral con los dedos secos de la bolsa y colóquela en su boca directamente sobre su lengua. Se disolverá rápidamente, por lo que se puede tragar fácilmente. Se puede usar agua si se desea.



6.3 Contraindicaciones

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

En estudios clínicos, se demostró que el tadalafilo aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Se cree que esto es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y el tadalafilo en la vía del óxido nítrico/cGMP. Por lo tanto, la administración de TADANERFI a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada (ver sección 4.5).

TADANERFI no debe utilizarse en hombres con enfermedades cardíacas para los que no se aconseja la actividad sexual. Los médicos deben considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no se incluyeron en los ensayos clínicos y, por lo tanto, el uso de tadalafilo está contraindicado:

- pacientes con infarto de miocardio en los últimos 90 días,
- pacientes con angina inestable o angina que ocurre durante las relaciones sexuales,
- pacientes con insuficiencia cardíaca de clase 2 o superior de la New York Heart Association en los últimos 6 meses,
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (<90/50 mm Hg) o hipertensión arterial no controlada,
- pacientes con un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

TADANERFI está contraindicado en pacientes que tienen pérdida de visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si este episodio estuvo relacionado o no con una exposición previa a inhibidores de la PDE5 (ver

sección 4.4).

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

6.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Antes del tratamiento con TADANERFI

Se debe realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia prostática benigna y determinar las posibles causas subyacentes, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que provoca disminuciones leves y transitorias de la presión arterial (ver sección 5.1) y, como tal, potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de las posibles causas subyacentes y la identificación del tratamiento adecuado después de una evaluación médica adecuada. No se sabe si TADANERFI es eficaz en pacientes que se han sometido a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de nervios.

Tadalafilo 5 mg - Antes de iniciar el tratamiento con tadalafilo para la hiperplasia prostática benigna, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente para detectar afecciones cardiovasculares (ver sección 4.3).

Cardiovascular

Se han notificado eventos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia, ya sea después de la comercialización y/o en ensayos clínicos. La mayoría de los pacientes en los que se han descrito estos eventos tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos eventos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con TADANERFI, con la actividad sexual o con una combinación de estos u otros factores.

Tadalafilo 5 mg - En pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, el tadalafilo puede inducir una disminución de la presión arterial. Al iniciar el tratamiento diario con tadalafilo, se deben tener en cuenta las consideraciones clínicas apropiadas para un posible ajuste de la dosis de la terapia antihipertensiva.

En pacientes que están tomando bloqueantes alfa1, la administración concomitante de TADANERFI puede provocar hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión
Se han notificado defectos visuales y casos de NAION en relación con la ingesta de TADANERFI y otros inhibidores de la PDE5. Se debe advertir al paciente que en caso de defecto visual repentino, debe dejar de tomar TADANERFI y consultar inmediatamente a un médico (ver sección 4.3).

Pérdida auditiva disminuida o repentina
Se han notificado casos de pérdida auditiva súbita tras el uso de tadalafilo. Aunque otros factores de riesgo estaban presentes en algunos casos (como la edad, la diabetes, la hipertensión y los antecedentes previos de pérdida de audición), se debe aconsejar a los pacientes que dejen de tomar tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de la audición.

Insuficiencia renal y hepática (tadalafilo 5 mg)
Debido al aumento de la exposición a tadalafilo (AUC), la experiencia clínica limitada y la falta de capacidad para influir en la eliminación mediante diálisis, no se recomienda la dosificación de TADANERFI una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de la administración de dosis única de TADANERFI en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se ha evaluado la administración una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe TADANERFI, el médico que prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo.

Priapismo y deformación anatómica del pene
Los pacientes que experimentan erecciones que duran 4 horas o más deben recibir instrucciones para buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, puede producirse daño en el tejido del pene y pérdida permanente de potencia.

TADANERFI debe usarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes que tienen afecciones que pueden predisponerlos al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores de CYP3A4

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

TADANERFI y otros tratamientos para la disfunción eréctil
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de TADANERFI y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los

pacientes que no tomen TADANERFI en tales combinaciones.

6.5 Interacciones 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. Con respecto a los estudios de interacción en los que solo se utilizó la dosis de 10 mg de tadalafilo, no se pueden descartar por completo las interacciones clínicamente relevantes a dosis más altas.

Efectos de otras sustancias sobre el tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

El tadalafilo es metabolizado principalmente por el CYP3A4. Un inhibidor selectivo de CYP3A4, ketoconazol (200 mg diarios), aumentó la exposición a tadalafilo (10 mg) (AUC) 2 veces y Cmax en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. El ketoconazol (400 mg diarios) aumentó la exposición al tadalafilo (20 mg) (AUC) 4 veces y el $C_{máx}$. en un 22%. El ritonavir, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición a tadalafilo (20 mg) (AUC) 2 veces sin cambios en la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas , otros inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, y otros inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el itraconazol y el zumo de pomelo, deben administrarse conjuntamente con precaución, ya que se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4). En consecuencia, la incidencia de las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8 podría aumentar.

Transportadores:

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo, la glicoproteína p) en la disposición del tadalafilo. Por lo tanto, existe el potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Inductores del citocromo P450

Un inductor de CYP3A4, la rifampicina, redujo el AUC de tadalafilo en un 88%, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Se puede anticipar que esta exposición reducida disminuirá la eficacia del tadalafilo; Se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia. Otros inductores de CYP3A4, como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, también pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos del tadalafilo sobre otros

medicamentos Nitratos

En estudios clínicos, se demostró que el tadalafilo (5, 10 mg) aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, la administración de TADANERFI a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada (ver sección 4.3). Según los resultados de un estudio clínico en el que 150 sujetos recibieron dosis diarias de tadalafilo 20 mg 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 prescribe cualquier dosis de TADANERFI (5 mg – 20 mg), donde la administración de nitrato se considera médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, deben haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de TADANERFI antes de considerar la administración de nitrato. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo estrecha supervisión médica con un control hemodinámico adecuado.

Antihipertensivos (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio)
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg y 20 mg como dosis única) aumenta significativamente el efecto reductor de la presión arterial de este alfabloqueante. Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluido el síncope. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4).

En estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, estos efectos no se informaron con alfuzosina o tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al usar tadalafilo en pacientes tratados con bloqueadores alfa, y especialmente en los ancianos. Los tratamientos deben iniciarse con una dosis mínima y ajustarse progresivamente.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial del tadalafilo para aumentar los efectos hipotensores de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, incluidos los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipina), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (enalapril), los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), los diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y/o alfabloqueantes). El tadalafilo (10 mg, excepto en los 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 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 relacionarse con el grado de control de la presión arterial. En este sentido, 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 hipotensores en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución de la presión arterial, que (con la excepción de los alfabloqueantes, véase más arriba) es, en general, menor y no es probable que sea clínicamente relevante. El análisis de los datos de los ensayos clínicos 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 un consejo clínico adecuado a los pacientes con respecto a una posible disminución de la presión arterial cuando son tratados

con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat
Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor de la presión arterial sistémica aditiva cuando los inhibidores de la PDE5 se combinaron con riociguat. En estudios clínicos, se ha demostrado que riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

5- Inhibidores de la alfa reductasa
En un ensayo clínico que comparó tadalafilo 5 mg coadministrado con finasterida 5 mg con placebo más finasterida 5 mg en el alivio de los síntomas de la HPB, no se identificaron nuevas reacciones adversas. Sin embargo, dado que no se ha realizado un estudio formal de interacción farmacológica que evalúe los efectos del tadalafilo y los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI), se debe tener precaución cuando el tadalafilo se administra conjuntamente con 5-ARI.

Sustratos de CYP1A2 (p. ej., teofilina)
Cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) en un estudio de farmacología clínica, no hubo interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo importancia clínica en este estudio, debe tenerse en cuenta al administrar conjuntamente estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina
Se ha demostrado que el tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad oral del etinilestradiol; Se puede esperar un aumento similar con la administración oral de terbutalina, aunque la consecuencia clínica de esto es incierta.

Alcohol
Las concentraciones de alcohol (concentración máxima media en sangre 0,08%) no se vieron afectadas por la administración conjunta con tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no hay cambios en las concentraciones de tadalafilo

fueron vistos 3 horas después de la administración conjunta con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizara la tasa de absorción de alcohol (ayuno nocturno sin alimentos hasta 2 horas después del alcohol). El tadalafilo (20 mg) no aumentó la disminución media de la presión arterial producida por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol al 40% en un varón de 80 kg) pero, en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y se produjeron mareos 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 el tadalafilo cause una inhibición o inducción clínicamente significativa de la eliminación de medicamentos metabolizados por las isoformas de CYP450. Los estudios han confirmado que el tadalafilo no inhibe ni induce isoformas de CYP450, incluidas CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos de CYP2C9 (p. ej., R-warfarina)
El tadalafilo (10 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o la R-warfarina (sustrato del CYP2C9), ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.

Aspirina
El tadalafilo (10 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos
No se realizaron estudios específicos de interacción con medicamentos antidiabéticos.

6.6 Embarazo y lactancia

TADANERFI no está indicado para su uso por mujeres.

Embarazo
Hay datos limitados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TADANERFI durante el embarazo.

Lactancia
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de tadalafilo en la leche. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. TADANERFI no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un deterioro de la fertilidad. Dos estudios clínicos posteriores sugieren que este efecto es poco probable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración de espermatozoides en algunos hombres (ver sección 5.1).

6.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas
TADANERFI tiene una influencia insignificante en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Aunque la frecuencia de los informes de mareos en los brazos de placebo y tadalafilo en los ensayos clínicos fue similar, los pacientes deben ser conscientes de cómo reaccionan a TADANERFI antes de conducir o usar máquinas.

6.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que tomaban tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hiperplasia prostática benigna fueron dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, en los que la incidencia aumenta con el aumento de la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de los dolores de cabeza reportados con la dosis de tadalafilo una vez al día se experimentan dentro de los primeros 10 a 30 días de comenzar el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en ensayos clínicos controlados con placebo (que comprenden un total de 7116 pacientes con tadalafilo y 3718 pacientes con placebo) para el tratamiento a demanda y una vez al día de la disfunción eréctil y el tratamiento una vez al día de la hiperplasia prostática benigna.

Convención de frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raros (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raros (<1/10.000) y No conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Muy común	**Común**	**Raro**	**Raro**
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema2
Trastornos del sistema nervioso			
	Jaqueca	Mareos	Accidente cerebrovascular1 (incluida la hemorrágica eventos), Síncope, Transeúnte Isquémica ataques 1,
			Migraña2, Convulsiones, Amnesia transitoria
Trastornos oculares			

		Visión borrosa, Sensaciones descritas como dolor ocular	Defecto del campo visual, Hinchazón de los párpados, Hiperemia conjuntival, Isquémica anterior no arterítica neuropatía óptica (NAION)[2]Retiniano oclusión vascular2
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfeno	Pérdida auditiva repentina
Trastornos cardíacos1			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable2, Arritmia ventricular2
Trastornos vasculares			
	Flushing	Hipotensión3, Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia Reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Sarpullido Hiperhidrosis (sudoración)	Urticaria Stevens-Johnson síndrome2, Dermatitis exfoliativa2
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		

Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas			

		Peneal hemorragia, Hematospermia	Prolongado ereccione s, priapismo2
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración			
		Dolor en el pecho1	Edema facial2, Muerte súbita cardíaca1,2

(1) La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes (ver sección 4.4).

(2) La vigilancia posterior a la comercialización informó reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos controlados con placebo.

(3) Se informa con mayor frecuencia cuando se administra tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha informado una incidencia ligeramente mayor de anomalías en el ECG, principalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo una vez al día en comparación con placebo. La mayoría de estas anomalías en el ECG no se asociaron con reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que reciben tadalafilo en ensayos clínicos, ya sea para el tratamiento de la disfunción eréctil o el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, son limitados. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomado una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, se notificaron mareos y diarrea con mayor frecuencia en pacientes mayores de 75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

6.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos y se han administrado dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los observados a dosis más bajas.

En casos de sobredosis, se deben adoptar medidas de apoyo estándar, según sea necesario. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo.

7. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

7.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos, Fármacos utilizados en la disfunción eréctil. Código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción

El tadalafilo es un inhibidor selectivo y reversible de la fosfodiesterasa específica de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) tipo 5 (PDE5). Cuando la estimulación sexual provoca la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por el tadalafilo produce un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Esto da como resultado la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en los tejidos del pene, produciendo así una erección. El tadalafilo no tiene ningún efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.

Tadalafilo 5 mg - El efecto de la inhibición de la 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 prostática benigna. Estos efectos vasculares pueden complementarse con la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y la vejiga.

7.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El tadalafilo se absorbe fácilmente después de la administración oral y la concentración plasmática máxima media observada (Cmax) 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 dosificación oral.

La velocidad y el grado de absorción de tadalafilo no se ven influenciados por los alimentos, por lo que TADANERFI se puede tomar con o sin alimentos. El momento de la dosificación (mañana versus noche) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la velocidad y el grado de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en plasma se une a proteínas. La unión a proteínas no se ve afectada por el deterioro de la función renal.

Menos del 0,0005% de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.

Biotransformación

El tadalafilo es metabolizado predominantemente por la isoforma del citocromo P450 (CYP) 3A4. El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menor potente que el tadalafilo para la PDE5. En consecuencia, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolitos observadas.

Eliminación

El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la vida media media es de 17,5 horas en sujetos sanos.

El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las

heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del tadalafilo en sujetos sanos es lineal con respecto al tiempo y la dosis. En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de los 5 días posteriores a la administración una vez al día.

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

Poblaciones especiales

Anciano

Los sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) tuvieron un aclaramiento oral más bajo de tadalafilo, lo que resultó en una exposición (AUC) un 25% mayor en relación con los sujetos sanos de 19 a 45 años. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no justifica un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica con dosis única de tadalafilo (5 a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) se duplicó aproximadamente en sujetos 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 sujetos con enfermedad renal terminal en diálisis. En los pacientes en hemodiálisis, la C_{max} fue un 41% mayor que la observada en sujetos sanos. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (clase A y B de Child-Pugh) es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 10 mg. Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de Tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Si se prescribe TADANERFI, el médico que prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo. No hay datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo una vez al día a pacientes con insuficiencia hepática. Si TADANERFI se prescribe una vez al día, se debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/Riesgo realizado por el médico que prescribe. No hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% menor que el valor de AUC para sujetos sanos. Esta diferencia en la exposición no justifica un ajuste de la dosis.

8. DATOS FARMACÉUTICOS

8.1 Lista de excipientes

Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 1000, Hidroxipropilmetilcelulosa, Almidón de arroz, Glicerol, Sucralosa, Polietilenglicol 400, Pellets de mentol, Aceite de naranja, Simeticona 30% en suspensión, Ácido cítrico monohidrato.

8.2 Incompatibilidades

No aplicable.

8.3 Vigencia

Vida útil: 3 años

8.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar por debajo de 30 ° C, en un lugar seco, almacenar en el paquete original. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

8.5 Naturaleza y contenido del contenedor

La caja de cartón que contiene 10, 20 o 30 películas orales solubles se envasa en una bolsa de cuatro capas de exterior a interior (papel, polietileno LDPE, aluminio, polietileno LDPE) con prospecto de inserción.

8.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Sin requisitos especiales.

9. Nombre del fabricante

Nombre: Nerhadou International for Pharmaceuticals and Nutraceuticals.

Dirección: Áreas No. 23-24-25 Extensión de la 6ª Zona Industrial, Ciudad 6 de Octubre, Giza, Egipto.