

## TADAL HAP TADALAFILO 20 mg

Comprimidos recubiertos - administración vía oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafilo 20 mg.

Excipientes: celulosa, lactosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol, laca aluminica indigo carmín.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Código ATC: G04BE08.

### INDICACIONES

Indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada con enfermedades del colágeno.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### Propiedades farmacodinámicas

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPC).

#### Mecanismo de acción

La hipertensión arterial pulmonar se asocia con la disminución de la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPC en el músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo aumenta las concentraciones de GMPC que resultan en la relajación de la célula 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 del pene, 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 selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, 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 vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fotorransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

#### Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

En un estudio publicado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 405 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la terapia de fondo permitida incluía bosentan (dosis de mantenimiento estable hasta 125 mg dos veces al día) y anticoagulación crónica, digoxina, diuréticos y oxígeno. Más de la mitad (53,3%) de los pacientes en el estudio recibían terapia con bosentan concomitante.

Los pacientes fueron asignados al azar a 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 tenían un diagnóstico de HAP idiopática, relacionado con la enfermedad del colágeno, relacionado con el uso de anorexígenos, relacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociado con un defecto del tabique auricular o asociado con cirugía de reparación de por lo menos 1 año de duración de una derivación congénita sistémica-pulmonar (por ejemplo, defecto del septo ventricular, ducto arterial). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (rango 14 a 90 años), siendo la mayoría de los pacientes caucásicos (80,5%) y mujeres (78,3%). Las etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) fueron predominantemente idiopáticas

(61,0%) y relacionadas con la enfermedad vascular del colágeno (23,5%). La mayoría de los pacientes tenían una clase funcional III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (65,2%) o II (32,1%). El promedio de la línea de base de 6 minutos a pie de distancia (DR6M) fue de 343,6 metros.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde la línea de base a la semana 16 en 6 minutos a pie (DR6M). Sólo el tadalafilo 40 mg logró el protocolo, con un incremento de la mediana corregido con respecto a placebo en DR6M de 26 metros ( $p = 0,0004$ , IC del 95%: 9,5; 44,0; método Hodges-Lehman preespecificado) (media 33 metros, IC 95%: 15,2; 50,3). La mejora en la distancia a pie fue evidente a partir de 8 semanas de tratamiento. En la semana 12 se demostró una mejoría significativa ( $p < 0,01$ ) en la DTC 6 cuando se pidió a los pacientes que demoraran el estudio del medicamento para reflejar la concentración de la sustancia activa. Los resultados fueron generalmente consistentes en subgrupos según la edad, el sexo, la etiología de la HAP y la clase funcional basal de la OMS y la DR6M. El aumento mediano ajustado a placebo en la DR6M fue de 17 metros ( $p = 0,09$ ; IC del 95%: -7,1; 43,0; método de Hodges-Lehman preestablecido) (media 23 metros, IC del 95%: -2,4; 47,8) en los pacientes que recibieron tadalafilo 40 mg, además de su concomitante bosentan ( $n = 39$ ), y fue de 39 metros ( $p < 0,01$ , IC del 95%: 13,0; 66,0; predeterminado método de Hodges-Lehman) (media de 44 metros, IC del 95%: 19,7; 69,0) en los pacientes que recibieron tadalafilo 40 mg solo ( $n = 37$ ).

La proporción de pacientes con mejoría en la clase funcional de la OMS en la semana 16 fue similar en los grupos de tadalafilo 40 mg y placebo (23% vs. 21%). La incidencia de empeoramiento clínico en la semana 16 en pacientes tratados con tadalafilo 40 mg (5%, 4 de 79 pacientes) fue menor que el placebo (16%, 13 de 82 pacientes). Los cambios en el puntaje de disnea de Borg fueron pequeños y no significativos con placebo y tadalafilo 40 mg.

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 mmHg), así como la resistencia vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) 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 publicado, 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 mmHg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. En un estudio publicado, 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%).

Tres estudios publicados se realizaron 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 espermia 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 DM2 que recibía corticosteroides. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido en CE de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con tadalafilo en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección Posología y Modo de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### Propiedades farmacocinéticas

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

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta por lo tanto, TADAL HAP puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde después de la administración 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 litros, 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:** el tadalafilo es metabolizado 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 3,4 l/h en el estado estacionario y la semivida terminal plasmática es 16 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

**Linealidad/no-Linealidad:** en el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (área bajo la curva - AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada en individuos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observó un incremento en la exposición inferior al proporcional. Durante la administración diaria de 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces la obtenida después de una dosis única.

#### Farmacocinética en la población

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

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Población de edad avanzada:** tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en la administración oral en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (área bajo la curva - 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 supone un 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 (área bajo la curva - 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 hasta 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). 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.

**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.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre la 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 área bajo la curva (AUC) para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el área bajo la curva (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 Propiedades Farmacodinámicas).

#### POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 (2 comprimidos de 20 mg) administrada una vez al día con o sin alimentos.

#### Poblaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes con insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal 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, basándose en la eficacia individual y la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda el uso de tadalafilo (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

**Pacientes con insuficiencia hepática:** debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (Clase A y B de Child-Pugh), después de dosis únicas de 10 mg, puede considerarse una dosis inicial de 20 mg una vez al día. Si se prescribe tadalafilo, el médico prescriptor debe realizar una cuidadosa evaluación individual de beneficio/riesgo. Los pacientes con cirrosis hepática grave (Clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados y por lo tanto no se recomienda la administración de tadalafilo (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

**Población pediátrica:** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tadal HAP en la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección Propiedades farmacodinámicas.

#### Modo de administración

TADAL HAP se administra por vía oral.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes detallados en la fórmula,
- Infarto de miocardio en los 90 días previos,
- Hipotensión grave (<90/50 mmHg).

Durante los estudios clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción),

- 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción),
- Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no artrítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente de si el episodio tu-

vo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo),

- Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento que contiene Lactosa (ver fórmula).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Cardiovascular

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

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

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

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD). Dado que no hay datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad veno-oclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a estos pacientes. Si se observa signos de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de un PVOD asociado. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden resultar en disminuciones transitorias en la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas condiciones subyacentes, como obstrucción severa del flujo ventricular izquierdo, depleción de fluidos, hipotensión autonómica o pacientes con hipotensión en reposo, podrían verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfabloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo 20 mg puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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. 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 TADAL HAP y consultar con un médico inmediatamente (ver sección Contraindicaciones). Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los estudios clínicos y no se recomienda el uso en estos pacientes.

### Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque, en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión 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 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.

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

### Priapismo y deformación anatómica del pene

Se han notificado casos de priapismo en varones tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de 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.

TADAL HAP 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 inhibidores del CYP3A4

No se recomienda el uso de TADAL HAP en pacientes que estén tomando de forma crónica inhibidores potentes del CYP3A4, tales como (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), ya que

se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva - AUC) (ver sección Interacciones).

### Uso con inductores o inhibidores del CYP3A4

No se recomienda el uso de TADAL HAP en pacientes que estén tomando de forma crónica inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de manera concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### TADAL HAP y otros tratamientos para la disfunción eréctil

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

### Bosentan

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con bosentan (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

### Precauciones de los excipientes

TADAL 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.

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

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

### Efectos de otras sustancias sobre Tadalafilo

#### Inhibidores del citocromo P450

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

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

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

#### Inductores del citocromo P450

**Los antagonistas del receptor de la endotelina-1** (por ejemplo, bosentan). El bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujeron la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y  $C_{max}$  en un 27% tras la administración conjunta de múltiples dosis. La eficacia de tadalafilo en pacientes que ya están en tratamiento con bosentan no ha sido demostrada de manera concluyente (ver secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas). Tadalafilo no afectó la exposición (AUC y  $C_{max}$ ) de bosentan o sus metabolitos. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de tadalafilo y otros antagonistas del receptor de endotelina-1.

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

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

### Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

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

**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 Advertencias y Precauciones).

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

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

**Riociguat:** estudios preclínicos publicados 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 Contraindicaciones).

**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).

#### **Substratos del CYP1A2 (por ejemplo, teofilina)**

En un estudio de farmacología clínica publicado, 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.

#### **Substratos del CYP2C9 (por ejemplo, R-warfarina)**

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

#### **Ácido acetilsalicílico**

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

#### **Substratos de la p-glicoproteína (por ejemplo, digoxina)**

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

#### **Anticonceptivos orales**

En el estado de equilibrio, el tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición al etinilestradiol (AUC) en un 26% y la  $C_{max}$  en un 70% con respecto al anticonceptivo oral administrado con placebo. No hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tadalafilo sobre el levonorgestrel, lo que sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación por el tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

#### **Terbutalina**

Se puede esperar un aumento similar del AUC y  $C_{max}$  observado con etinilestradiol con la administración oral de terbutalina, probablemente debido a la inhibición de la sulfatación intestinal por tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

Existen datos limitados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. 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 Datos preclínicos sobre seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TADAL HAP 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. TADAL HAP 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 Propiedades farmacodinámicas y Datos preclínicos sobre seguridad).

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

La influencia de TADAL HAP 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 TADAL, antes de conducir o utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en el brazo de tratamiento de tadalafilo 40 mg, fueron dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

En el estudio pivotal controlado con placebo de tadalafilo para el tratamiento de la HAP publicado, un total de 323 pacientes fueron tratados con tadalafilo en dosis que van de 2,5 mg a 40 mg una vez al día y 82 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia general de interrupción debido a eventos 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 20 mg y 40 mg una vez al día.

### **Resumen tabulado de reacciones adversas**

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con tadalafilo. También se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido reportadas en estudios clínicos y/o post comercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. A estos eventos se les ha asignado una frecuencia de "No se sabe", ya que la frecuencia en pacientes con HAP no se puede estimar a partir de los datos disponibles o se les asignó una frecuencia basada en los datos del estudio clínico del estudio pivotal controlado con 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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
	Reacciones de hipersensibilidad <sup>§</sup>			Angioedema <sup>2</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea <sup>§</sup>	Síncope, migraña <sup>§</sup>	Convulsiones <sup>§</sup> , amnesia transitoria <sup>§</sup>		Accidente cerebrovascular <sup>1</sup> (incluye acontecimientos hemorrágicos)
<b>Trastornos oculares</b>				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) <sup>2</sup> , obstrucción vascular retiniana <sup>2</sup> , defectos del campo visual

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				
		Acúfenos		Pérdida súbita de audición
<b>Trastornos cardíacos<sup>1</sup></b>				
	Palpitaciones <sup>2, 5</sup>	Muerte cardíaca súbita <sup>2, 5</sup> , taquicardia <sup>2, 5</sup>		Angina de pecho inestable arritmia ventricular, infarto de miocardio <sup>2</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>				
Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Nasofaringitis (incluye congestión nasal, congestión del sinus y rinitis)	Epistaxis			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náusea, Dispepsia (incluye dolor/malestar abdominal <sup>3</sup> )	Vómitos, reflujo gastroesofágico			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
	Rash	Urticaria <sup>5</sup> , hiperhidrosis (sudoración) <sup>5</sup>		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluye malestar en extremidad)				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
		Hematuria		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
	Aumento del sangrado uterino <sup>4</sup>	Priapismo <sup>5</sup> , hemorragia peneana, hematospermia		Erecciones prolongadas
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
	Edema facial y dolor torácico <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Eventos no reportados en los estudios de registro y no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de la post-comercialización o los datos del estudio clínico del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

<sup>2</sup> La mayoría de los pacientes que han reportado estos eventos tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.

<sup>3</sup> Los términos MedDRA actuales incluyen molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal infe-

rior, dolor abdominal superior y malestar estomacal.

<sup>4</sup> Término clínico no-MedDRA para incluir informes de condiciones anormales/excesivas de sangrado menstrual tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia o hemorragia vaginal.

<sup>5</sup> Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos post-comercialización o estudio clínico del uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; y cuya frecuencia estimada se ha calculado en base a sólo 1 o 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio pivotal placebo-controlado de tadalafilo.

<sup>6</sup> 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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544 o en la página [www.finadiet.com.ar](http://www.finadiet.com.ar)**, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

<http://rea.anmat.gov.ar/Home>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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 tomar medidas habituales de soporte. La hemodiálisis no contribuye en gran medida a la eliminación de Tadalafilo.

#### Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro De Elizalde (ex casa cuna), Tel.: (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica La Plata, Tel.: (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

#### PRESENTACIONES

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en lugar seco y en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

#### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.804

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v01/Ene23, autorizado por Disposición ANMAT N° 2.332 (28mar2023).