



Talis®

Tadalafil



Inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de Talis® 10 contiene:

Tadalafil 10 mg; excipientes c.s.*

*Excipientes: Lactosa, manitol, croscarmelosa sódica, povidona, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, laca amarillo quinoleína, laca azul brillante, estearato de magnesio.

Cada comprimido masticable de Talis® 20 contiene:

Tadalafil 20 mg; excipientes c.s.*

*Excipientes: Lactosa, manitol, croscarmelosa sódica, esencia de menta, mentol, aspartamo, dióxido de silicio coloidal, povidona, estearato de magnesio.

INDICACIONES

Talis® 10 y Talis® 20 están indicados para el tratamiento de primera línea 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.

Talis® 20 también está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS), en adultos y población pediátrica a partir de los 2 años de edad.

Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada con enfermedades del colágeno.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Disfunción eréctil

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 10 mg de **Talis®** no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

Talis® 10 y Talis® 20 se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes que prevean un uso frecuente de **Talis®** (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de **Talis®**, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del 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 administración diaria.

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 **Talis®**.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de **Talis®** es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de **Talis®** 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 **Talis®** superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para **Talis®** en la población pediátrica con relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Hipertensión arterial pulmonar

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

Adultos

La dosis recomendada es de 40 mg (dos comprimidos de **Talis® 20**) tomados una vez al día.

Población pediátrica (de 2 años a 17 años de edad)

A continuación se muestran las dosis recomendadas una vez al día en función de las categorías de edad y peso en pacientes pediátricos.

Peso del paciente pediátrico (2 a 17 años de edad)

Peso corporal \geq 40 kg
Peso corporal < 40 kg

Dosis diaria recomendada y régimen de administración

40 mg (dos comprimidos de **Talis® 20**) una vez al día
20 mg (un comprimido de **Talis® 20**) una vez al día

Para pacientes < 2 años, no hay disponibles datos farmacocinéticos o de eficacia de ensayos clínicos. No se ha establecido la dosis más adecuada de **Talis® 20** en niños de edad entre los 6 meses a < 2 años. Por lo tanto, **Talis® 20** no está recomendado en este subgrupo de edad.

Dosis retrasada, dosis olvidada o vómitos

Si hay un retraso en la administración de **Talis® 20**, aunque sea dentro del mismo día, la dosis debe tomarse sin cambios en las dosis posteriores programadas. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si se olvidan de una dosis. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si se producen vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Adultos y población pediátrica (2 a 17 años, con un peso mínimo de 40 kg)

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de **Talis®** no está recomendado.

Población pediátrica (2 a 17 años, peso menor de 40 kg)

En pacientes < 40 kg y con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 10 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 20 mg una vez al día, en base a la eficacia y la tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de **Talis®** no está recomendado.

Insuficiencia hepática

Adultos y población pediátrica (2 a 17 años, con un peso mínimo de 40 kg)

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg una vez al día.

Población pediátrica (2 a 17 años, peso menor de 40 kg)

En pacientes < 40 kg y con insuficiencia hepática de leve a moderada se puede considerar una dosis de inicio de 10 mg una vez al día.

Para pacientes de todas las edades, en caso de prescribirse **Talis®**, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de **Talis®**.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-Durante los ensayos clínicos, se observó que **Talis®** incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, **Talis®** está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

-**Talis®** no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

-En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de **Talis®** 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 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- * pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

- **Talis®** está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Antes de iniciar el tratamiento con **Talis®**

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para el diagnóstico y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción erétil, 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. **Talis®** tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Se desconoce si **Talis®** es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca 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 **Talis®**, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

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

En los ensayos 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 **Talis®** para estos casos.

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

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

Visión

Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NAION en relación con la utilización de **Talis®** y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender **Talis®**. Respecto a NAION, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con **Talis®** y consultar con un médico inmediatamente.

Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los ensayos 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 **Talis®**. Aunque, en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes de pérdida de audición) se debe informar a los pacientes que dejen de tomar **Talis®** y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de **Talis®** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).

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

Priapismo y deformación anatómica del pene

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

Talis® 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

Debe tenerse precaución cuando se prescriba **Talis®** 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 tadalafil (AUC).

Tadalafil y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafil con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar **Talis®** en dichas combinaciones.

Prostaciclinas y sus análogos

No se ha estudiado en ensayos clínicos controlados la eficacia y seguridad de tadalafil cuando se administra juntamente con prostaciclinas o sus análogos. Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

Bosentán

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de **Talis®** en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con bosentán.

Advertencia sobre excipientes

Lactosa

Talis® 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.

Aspartamo

Talis® 20 contiene aspartamo, fuente de fenilalanina, que puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria.

INTERACCIONES

Efectos de otras sustancias sobre tadalafil

Inhibidores del citocromo P450

Tadalafil 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 tadalafil 10 mg se duplicó y la Cmáx aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmáx para tadalafil solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafil 20 mg, y de un 22 % en la Cmáx. 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 (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmáx.

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.

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 citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo

Bosentán (125 mg dos veces al día), un sustrato del CYP2C9 y CYP3A4, y un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42 %, así como la Cmax en un 27 %, tras la administración conjunta de múltiples dosis. No se ha demostrado de manera concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes sometidos a tratamiento con bosentán. Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y Cmax) a bosentán o sus metabolitos.

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

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a 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 (2,5 mg -20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un 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, sólo 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 este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncopes. 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 menor 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 (bendrofluazida), 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 estudió tadalafilo (20 mg) 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 ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró 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 combinación. 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 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia

clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

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 velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática.

Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej. R-warfarina)

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

Ácido Acetilsalicílico

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

En base al análisis farmacocinético poblacional, en pacientes pediátricos las estimaciones del aclaramiento aparente (Cl/F) y el efecto de bosentán sobre Cl/F son similares a las de los pacientes adultos con HAP. No se considera necesario ajustar la dosis de tadalafilo con el uso de bosentán.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

El uso de **Talis®** no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de **Talis®** en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **Talis®** durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de **Talis®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o 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 **Talis®**, antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando **Talis®** 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 **Talis®**; para la dosis de tadalafilo 40 mg utilizada en el tratamiento de la HAP fueron: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades.

Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con **Talis®** de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento de la disfunción eréctil y el tratamiento en pacientes con HAP.

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).

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
	Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			

Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ¹ , 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	Coriorretinopatía serosa central
Trastornos del oído y del laberinto			
Acúfenos		Sordera súbita	
Trastornos cardíacos¹			
	Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ² , Arritmia ventricular ²	
Trastornos vasculares			
Rubor	Hipotensión ³ , Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Congestión nasal	Disnea, Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Rash	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatitis exfoliativa ² , Hiperhidrosis (sudoración)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades			
Trastornos renales y urinarios			
	Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
	Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
	Dolor torácico ¹ , Edema periférico, Fatiga	Edema facial ² , Muerte cardiaca 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 tratados con **Talis®** en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron **Talis®** en ensayos clínicos son limitados. En ensayos clínicos con **Talis®** tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico euroatiende@eurofarma.com o a través del sitio web <https://www.eurofarma.com.uy/farmacovigilancia>

SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Presentaciones:

Talis® 10 estuches conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de Tadalafilo.

Talis® 20 estuches conteniendo 2, 4, 10 y 20 comprimidos masticables ranurados de 20 mg de Tadalafilo.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura ambiente (15-30)°C

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T) Tel.: 1722

Elaborado por:



EUROFARMA URUGUAY S.A.

Democracia 2132

Tel.: 24015454

Montevideo – Uruguay

www.eurofarma.com.uy