

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitamina D Alter 25.000 UI cápsulas

Vitamina D Alter 50.000 UI cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vitamina D Alter 25.000 UI cápsulas

Cada cápsula contém 250 mg de colecalciferol (concentrado de colecalciferol (forma pulverulenta)) equivalente a 25.000 UI. de colecalciferol

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sacarose (94,25 a 95,75 mg)

Amarelo-sol FCF (~0,0447 mg)

Óleo de soja parcialmente hidrogenado (16,25 a 20 mg)

Vitamina D Alter 50.000 UI cápsulas

Cada cápsula contém 500 mg de colecalciferol (concentrado de colecalciferol (forma pulverulenta)) equivalente a 50.000 UI. de colecalciferol

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sacarose (188,5 a 191,5 mg)

Amarelo-sol FCF (~ 0,0137 mg)

Óleo de soja parcialmente hidrogenado (32,5 a 40 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Vitamina D Alter 25.000 UI é uma cápsula com corpo amarelo e cabeça cor-de-laranja claro. O tamanho da cápsula é de 18 mm. Contém partículas de livre flutuação esbranquiçadas a amarelas.

Vitamina D Alter 50.000 UI é uma cápsula com corpo amarelo e cabeça preta. O tamanho da cápsula é de 24 mm. Contém partículas de livre flutuação esbranquiçadas a amarelas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento inicial da deficiência de vitamina D clinicamente relevante em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser determinada individualmente pelo médico, dependendo da quantidade de vitamina D necessária. A dose deve ser ajustada com base nos níveis séricos desejáveis de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D), na gravidade da doença e na resposta do doente ao tratamento.

Dose recomendada:

25.000 UI por semana.

Após o primeiro mês, poderá ser considerada a redução da dose.

Podem ser consideradas doses altas sob supervisão médica:

50.000 UI/semana (1 dose única) por 6-8 semanas.

Este tratamento inicial pode ser seguido por terapêutica de manutenção, conforme indicado pelo seu médico.

Alternativamente, as recomendações nacionais de dosagem podem ser seguidas no tratamento da deficiência de vitamina D.

Certas populações apresentam um risco elevado de deficiência de vitamina D e podem necessitar de doses mais altas e monitorização da 25(OH)D sérica:

- Indivíduos institucionalizados ou hospitalizados.
- Indivíduos com pele escura.
- Indivíduos com exposição solar efetiva limitada devido a roupas de proteção ou uso constante de protetores solares.
- Indivíduos obesos.
- Doentes avaliados para osteoporose.
- Uso de certos medicamentos concomitantes (por exemplo, medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides)
- Doentes com malabsorção, incluindo doença inflamatória intestinal e doença celíaca.
- Aqueles recentemente tratados para deficiência de vitamina D e que necessitam de terapêutica de manutenção.

População Especial

Doentes com compromisso renal

Vitamina D Alter não deve ser usado em combinação com cálcio em doentes com compromisso renal grave.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

Vitamina D Alter não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Gravidez e aleitamento

Vitamina D Alter não é recomendado.

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

Os doentes devem ser aconselhados a tomar Vitamina D Alter preferencialmente com uma refeição (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas - “Absorção”).

Para doentes com dificuldade de deglutição, a cápsula pode ser aberta e o conteúdo vertido em meio copo de água para facilitar a administração.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, colecalciferol (vitamina D3), ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipercalcemia, hipercalcúria.
- Hipervitaminose D.
- Cálculos renais (nefrolitíase, nefrocalcinose) em doentes atualmente com hipercalcemia crónica.
- Insuficiência renal grave.

Vitamina D Alter contém óleo de soja parcialmente hidrogenado (ver secção 6.1).

Se for alérgico ao amendoim ou soja, não utilize este medicamento

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A vitamina D3 deve ser usada com precaução em doentes com função renal comprometida e o efeito sobre os níveis de cálcio e fosfato devem ser monitorados. O risco de calcificação dos tecidos moles deve ser tido em consideração. Em doentes com insuficiência renal grave, a vitamina D na forma de colecalciferol não é metabolizada normalmente, pelo que outras formas de vitamina D devem ser usadas.

É necessária precaução em doentes a receber tratamento para doenças cardiovasculares (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação: glicósidos cardíacos, incluindo digitálicos).

A vitamina D3 deve ser utilizada com particular precaução em doentes tratados com derivados de benzotiadiazina (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas

de interação) e em doentes imobilizados (risco de hipercalcemia e hipercalcúria). Nesses doentes os níveis de cálcio na urina e no plasma devem ser monitorizados.

A vitamina D3 deve ser prescrita com precaução em doentes com sarcoidose, devido a um possível aumento do metabolismo da vitamina D3 na sua forma ativa. Os níveis séricos e urinários de cálcio devem ser monitorizados nesses doentes.

Este medicamento não deve ser utilizado se houver pseudo-hipoparatiroidismo (a necessidade de vitamina D pode estar reduzida pela sensibilidade por vezes normal à vitamina D, com risco de sobredosagem a longo prazo). Nesses casos, estão disponíveis derivados de vitamina D mais maneáveis.

A dose total de vitamina D3 deve ser considerada nos casos associados a tratamentos que já contenham vitamina D, alimentos fortificados com vitamina D3, casos em que se utilize leite fortificado com vitamina D e o nível de exposição solar do doente.

Não existem evidências claras de causalidade entre a suplementação de vitamina D3 e cálculos renais, mas o risco é plausível, especialmente no contexto da suplementação concomitante com cálcio. A necessidade de suplementação adicional de cálcio deve ser considerada para doentes individuais. Os suplementos de cálcio devem ser administrados sob estrita supervisão médica.

Durante o tratamento a longo prazo com uma dose diária superior a 1 000 UI de vitamina D3, os valores de cálcio sérico devem ser monitorizados.

Vitamina D Alter contém sacarose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Vitamina D Alter contém Amarelo-sol FCF

Pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de anticonvulsivantes (como fenitoína) ou barbitúricos (e possivelmente outros medicamentos que induzem as enzimas hepáticas) pode reduzir o efeito da vitamina D3 por inativação metabólica.

Nos casos de tratamento com diuréticos tiazídicos, que diminuem a excreção urinária de cálcio, recomenda-se a monitorização da concentração sérica de cálcio.

O uso concomitante de glicocorticoides pode diminuir o efeito da vitamina D3.

Nos casos de tratamento com medicamentos contendo digitálicos e outros glicosídeos cardíacos, a administração de vitamina D3 pode aumentar o risco de toxicidade digitálica (arritmia). É necessária supervisão médica rigorosa, juntamente com a monitorização da concentração sérica de cálcio e eletrocardiograma, se necessário.

O tratamento simultâneo com resinas de troca iónica, como a colestiramina, cloridrato de colestipol, orlistato ou laxantes, como óleo de parafina, pode reduzir a absorção gastrointestinal de vitamina D3.

O agente citotóxico actinomicina e agentes antifúngicos imidazóis interferem na atividade da vitamina D3 ao inibir a conversão de 25-hidroxivitamina D3 em 1,25-dihidroxivitamina D3 pela enzima renal, 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilase.

A rifampicina pode reduzir a eficácia do colecalciferol devido à indução de enzimas hepáticas.

A isoniazida pode reduzir a eficácia do colecalciferol devido à inibição da ativação metabólica do colecalciferol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este medicamento não é recomendado na gravidez e amamentação. Caso seja utilizado, deverá ser numa dosagem baixa.

Gravidez

Existem muito poucos dados sobre os efeitos do colecalciferol (vitamina D3) em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A sobredosagem prolongada durante a gravidez deve ser evitada, pois a hipercalcemia prolongada resultante pode levar a atraso no desenvolvimento mental e físico, estenose aórtica supra-avalvular e retinopatia na criança. A ingestão diária recomendada para mulheres grávidas é de 400 UI, porém, pode ser necessária uma dose mais elevada (até 2000 UI/dia) em mulheres com défice de vitamina D3. As mulheres grávidas devem seguir o conselho do seu médico, pois as necessidades podem variar dependendo da gravidade da sua doença e da sua resposta ao tratamento. O tratamento de mulheres grávidas com doses elevadas de vitamina D não é recomendado.

Amamentação

A vitamina D3 e seus metabolitos são excretados no leite materno. Se necessário, pode ser prescrita vitamina D3 em mulheres a amamentar. Esta suplementação não substitui a administração de vitamina D3 no recém-nascido.

Não foi observada sobredosagem em bebés induzida por mães que amamentam, no entanto, ao prescrever vitamina D3 a uma criança a ser amamentada, o pediatra deve ter

em consideração qualquer dose de vitamina D3 que esteja a ser administrada à mãe. Não é recomendado o tratamento com doses elevadas de vitamina D na mulher a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da vitamina D3 na fertilidade. No entanto, não se espera que os níveis normais de vitamina D endógena tenham efeitos adversos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados sobre os efeitos de Vitamina D Alter na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tal efeito parece improvável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são listados de seguida por classe de sistema de órgão e frequência. As frequências estão definidas como: pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Doenças do metabolismo e da nutrição.

Pouco frequentes: hipercalcemia e hipercalciúria.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raros: prurido, rash e urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O tratamento com Vitamina D Alter deve ser descontinuado quando a calcemia exceder 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) ou se a calciúria exceder 300 mg/24 horas em adultos ou 4-6 mg/kg/dia em crianças. Uma sobredosagem manifesta-se com hipercalcemia e hipercalciúria, cujos sintomas incluem os seguintes: náuseas, vômitos, sede, obstipação, poliúria, polidipsia e desidratação.

A sobredosagem crônica pode levar à calcificação vascular e de órgãos como resultado da hipercalcemia.

Tratamento em casos de sobredosagem.

Interrompa o tratamento com Vitamina D Alter e inicie a reidratação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.6.3 Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Vitaminas D. 11.3.1.1 Nutrição. Vitaminas e sais minerais. Vitaminas. Vitaminas lipossolúveis;
Código ATC: A11CC05

Na sua forma biologicamente ativa, a vitamina D3 estimula a absorção intestinal de cálcio, a incorporação de cálcio no osteóide e a libertação de cálcio do tecido ósseo. O intestino delgado promove a reabsorção rápida e retardada do cálcio. O transporte passivo e ativo de fosfato também é estimulado. No rim, inibe a excreção de cálcio e fosfato promovendo a reabsorção tubular. A produção da hormona paratiroideia (PTH) na paratiróide é inibida diretamente pela forma biologicamente ativa da vitamina D3. A secreção de PTH é ainda inibida pelo aumento da recaptação de cálcio no intestino delgado sob a influência da vitamina D3 biologicamente ativa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da vitamina D3 é bem conhecida.

Absorção

A vitamina D3 é bem absorvida no trato gastrointestinal na presença de bÍlis, portanto, a administração com a refeição principal pode facilitar a absorção da vitamina D3.

Distribuição e biotransformação

Inicialmente, a vitamina D3 é hidroxilada no fÍgado para formar 25-hidroxicolecalciferol e depois sofre hidroxilação adicional no rim para formar o metabólito ativo 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol).

Eliminação

Os metabólitos circulam no sangue ligados a uma α -globulina específica, a vitamina D3 e seus metabólitos são excretados principalmente na bÍlis e nas fezes.

Características em grupos específicos de indivíduos ou doentes.

Uma redução de 57% na taxa de depuração metabólica foi relatada em doentes com função renal comprometida, em comparação com voluntários saudáveis.

Absorção reduzida e eliminação aumentada de vitamina D3 podem ocorrer em doentes com malabsorção.

Para indivíduos obesos é mais difícil manter os níveis de vitamina D com exposição ao sol e, conseqüentemente, podem precisar de doses orais mais altas de vitamina D3 para compensar o déficit

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos pré-clínicos realizados em várias espécies animais mostraram que os efeitos tóxicos ocorrem em animais em doses muito mais elevadas do que as necessárias para uso terapêutico em humanos.

A hipercalcemia foi reportada em doses elevadas. No estado de hipercalcemia prolongada, as alterações histológicas (calcificação) foram mais frequentes nos rins, coração, aorta, testículos, timo e mucosa intestinal.

O colecalciferol (vitamina D3) demonstrou ser teratogénico em altas doses em animais.

Em doses equivalentes às utilizadas terapêuticamente, o colecalciferol (vitamina D3) não tem atividade teratogénica.

O colecalciferol (vitamina D3) não tem atividade mutagénica ou carcinogénica.

Microcefalia, malformações cardíacas e anormalidades esqueléticas foram observadas na prole. Descendentes de coelhas prenhas tratadas com doses elevadas de vitamina D apresentaram lesões anatómicas semelhantes à estenose aórtica supraventricular, e os descendentes que não apresentam tais alterações, apresentam toxicidade vascular semelhante à observada em adultos e decorrente de toxicidade aguda de vitamina D. O colecalciferol também demonstrou ser fetotóxico em murganhos a receber doses elevadas de vitamina D.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vitamina D Alter 25.000 UI

Colecalciferol (Vitamina D3) 100 CWS PH em pó:

- Amido de milho
- Gelatina hidrolisada de bovino
- Óleo de soja parcialmente hidrogenado
- Sacarose
- Sílica coloidal hidratada
- todo-rac-Alfa tocoferol

Cápsula:

- Gelatina,
- Dióxido de titânio (E-171),
- Óxido de ferro vermelho (E-172),
- Amarelo de quinoleína (E104)
- Amarelo-sol FCF

Vitamina D Alter 50.000 UI

Colecalciferol (Vitamina D3) 100 CWS PH em pó:

- Amido de milho
- Gelatina hidrolisada de bovino
- Óleo de soja parcialmente hidrogenado
- Sacarose
- Sílica coloidal hidratada
- todo-rac-Alfa tocoferol

Cápsulas:

- Gelatina,
- Dióxido de titânio (E-171),
- Óxido de ferro negro (E-172),
- Amarelo de quinoleína (E104)
- Amarelo-sol FCF

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem primária é um blister de Poliamida/Alumínio/PVC - Alumínio em embalagens de cartão.

Embalagens de 4 ou 8 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ALTER, S.A.
Estrada Marco do Grilo
Zemouto
2830 Coina
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: XXXXXXXX – 4 cápsulas, 25.000 mg, blister de Poliamida/Alumínio/PVC-Alumínio

Nº de registo: XXXXXXXX – 8 cápsulas, 25.000 mg, blister de Poliamida/Alumínio/PVC-Alumínio

Nº de registo: XXXXXXXX – 4 cápsulas, 50.000 mg, blister de Poliamida/Alumínio/PVC-Alumínio

Nº de registo: XXXXXXXX – 8 cápsulas, 50.000 mg, blister de Poliamida/Alumínio/PVC-Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Alter 5 mg Comprimidos revestidos por película
Tadalafil Alter 5 mg Comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de tadalafil.
Cada comprimido orodispersível contém 5 mg de tadalafil.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 71,169 mg de lactose monohidratada.
Cada comprimido orodispersível contém 67.344 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Comprimidos redondos, biconvexos, de cor amarela, sem ranhura.

Comprimido orodispersível
Comprimidos brancos ou quase brancos redondos, de faces planas, sem ranhura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.
Para que tadalafil seja eficaz no tratamento da disfunção erétil, é necessário que haja estimulação sexual.
Tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata em homens adultos.
O tadalafil não está indicado para utilização pela mulher.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Disfunção erétil em homens adultos

Geralmente, a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da atividade sexual prevista, com ou sem alimentos.
Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da atividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

Tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da atividade sexual prevista e não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes nos quais se prevê a utilização frequente de tadalafil (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de tadalafil, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Hiperplasia benigna da próstata em homens adultos

A dose recomendada é 5 mg, tomada aproximadamente à mesma hora todos os dias com ou sem alimentos.

Em homens adultos a fazerem tratamento da hiperplasia benigna da próstata e da disfunção erétil, a dose recomendada também é 5 mg tomada aproximadamente à mesma hora todos os dias. Doentes incapazes de tolerar tadalafil 5 mg no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, deverão considerar uma terapêutica alternativa dado que a eficácia do tadalafil 2,5 mg no tratamento da hiperplasia benigna da próstata não foi demonstrada.

Populações especiais

Homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Homens com compromisso renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada no tratamento “a pedido”.

Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com 2,5 mg ou 5 mg de tadalafil quer no tratamento da disfunção erétil, quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (ver as secções 4.4 e 5.2).

Homens com compromisso hepático

No tratamento da disfunção erétil utilizando tadalafil “a pedido”, a dose recomendada de tadalafil é de 10 mg, tomada antes da atividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático.

A posologia de uma vez por dia com tadalafil quer no tratamento da disfunção erétil, quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, não foi avaliada em doentes com compromisso hepático. Assim, se prescrito, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (ver as secções 4.4 e 5.2).

Homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de tadalafil na população pediátrica no tratamento da disfunção erétil.

Modo de administração

Administração oral.

O comprimido orodispersível deve ser colocado dentro da boca, na língua, onde rapidamente se irá dispersar na saliva. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Em alternativa, o comprimido pode ser disperso em água e a suspensão resultante ingerida.

Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos, para os doentes que têm dificuldade em deglutir.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

Tadalafil Alter não deve ser usado em doentes com hipersensibilidade ao tadalafil ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos.

Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (ver a secção 4.5).

Tadalafil Alter não pode ser utilizado em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha atividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da atividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contraindicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias;
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais;
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses;
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada;
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.

Tadalafil Alter está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior*

ischaemic optic neuropathy-NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo tadalafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do tratamento com tadalafil

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efetuar-se a história clínica e um exame objetivo, a fim de diagnosticar a disfunção erétil ou a hiperplasia benigna da próstata e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção erétil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. O tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

Antes de iniciar um tratamento com tadalafil na hiperplasia benigna da próstata, os doentes devem ser examinados para excluir a presença de carcinoma da próstata e devem ser cuidadosamente avaliados relativamente a condições cardiovasculares (ver secção 4.3).

A avaliação da disfunção erétil deve incluir uma determinação das potenciais causas subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se o tadalafil é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Cardiovasculares

Após comercialização e/ou em ensaios clínicos foram notificados acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte cardíaca súbita, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com estes fatores de risco, com tadalafil, com a atividade sexual ou com a combinação destes ou de outros fatores.

Em doentes a fazerem medicamentos anti-hipertensores concomitantes, tadalafil pode induzir uma diminuição da pressão arterial. Ao iniciar um tratamento diário com tadalafil, devem ser feitas as considerações clínicas adequadas para um possível ajuste de dose da terapêutica anti-hipertensiva.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores alfa1, a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Visuais

Têm sido notificados defeitos visuais incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (*Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR) e casos de NAION relacionados com a toma de Tadalafil e de outros inibidores da PDE5. As análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da PDE5. Como isso pode ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Tadalafil Alter e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Diminuição ou perda súbita de audição

Foram notificados casos de perda auditiva repentina após o uso de tadalafil. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão e história anterior de perda de audição), os doentes devem ser aconselhados a parar de tomar tadalafil e procurar ajuda médica imediata em caso de diminuição ou perda súbita da audição.

Compromisso renal e hepático

Devido a um aumento da exposição ao tadalafil (AUC), uma experiência clínica limitada e à falta de capacidade de influenciar a depuração através da diálise, não se recomenda a administração diária de Tadalafil Alter em doentes com compromisso renal grave.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária de tadalafil quer no tratamento da disfunção erétil quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata uma vez por dia não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever tadalafil, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescritor.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente.

Tadalafil Alter deverá ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com patologias que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Utilização com inibidores do CYP3A4

Deve ter-se cuidado ao prescrever tadalafil a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que se observou um aumento da exposição ao tadalafil (AUC) quando se combinam estes medicamentos (ver secção 4.5).

Tadalafil Alter e outros tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros inibidores da PDE5 ou outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar Tadalafil Alter em tais combinações.

Lactose

Tadalafil Alter contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos de interação foram efetuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interação onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interações clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

Inibidores do citocromo P450

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor seletivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a Cmax em cerca de 15 %, relativamente aos valores da AUC e Cmax para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a Cmax em cerca de 22 %. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na Cmax. Embora não tenham sido estudadas interações específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser coadministrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil (ver secção 4.4).

Consequentemente, a incidência das reações adversas listadas na secção 4.8 poderá aumentar.

Transportadores

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil.

Por isso, existe o potencial de interações do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Indutores do citocromo P450

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88 % relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contraindicada (ver secção 4.3). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interação durou mais de 24 horas e não se detetou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de tadalafil (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de tadalafil antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Antihipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos antihipertensores. Foram estudadas as classes major de medicamentos antihipertensores, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, exceto nos estudos com recetores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma

dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores.

Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicamentos antihipertensores concomitantes, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com exceção dos bloqueadores alfa – ver acima) é, geralmente menos pronunciado e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, não mostraram diferença nos acontecimentos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicamentos antihipertensores. No entanto, deverá ser dado aos doentes aconselhamento clínico adequado, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicamentos antihipertensores.

Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da 5-alfa-redutase

Num estudo clínico que compara tadalafil 5 mg em coadministração com finasterida 5 mg, com placebo mais finasterida 5 mg, no alívio dos sintomas de hiperplasia benigna da próstata (HBP), não foram identificadas novas reações adversas. No entanto, como não foi efetuado um estudo de interação formal fármaco-fármaco para avaliar os efeitos do tadalafil e dos inibidores da 5-alfaredutase (5-IARs), devem ser tomadas precauções quando se coadministrar tadalafil com 5-IARs.

Substratos do CYP1A2 (p-ex. teofilina)

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja pouco pronunciado e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a coadministração destes medicamentos deverá ser ponderada.

Etinilestradiol e terbutalina

O tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Álcool

As concentrações de álcool (concentração máxima média no sangue de 0,08 %) não foram afetadas pela coadministração do tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a coadministração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). O tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40 % de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Substratos do CYP2C9 (p-ex.R-varfarina)

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à Svarfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

Aspirina

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Antidiabéticos

Não foram efetuados estudos específicos de interação com medicamentos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tadalafil Alter não está indicado para utilização por mulheres.

Gravidez

Existem dados muito limitados da utilização de tadalafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Tadalafil Alter durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais, mostraram que houve excreção de tadalafil no leite. O risco para a criança em amamentação não pode ser excluído. Tadalafil Alter não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos em cães, que podem indicar alterações da fertilidade. Dois estudos clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma nalguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tadalafil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a tadalafil, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes a tomar tadalafil para o tratamento da disfunção eréctil ou da hiperplasia benigna da próstata foram cefaleias, dispepsia, dores nas costas e mialgia, nas quais as incidências aumentaram com o aumento da dose de tadalafil. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com tadalafil na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

Quadro resumo das reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em estudos clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8.022 doentes a tomar Tadalafil e 4.422 doentes a tomar placebo) no tratamento da disfunção eréctil “a pedido” e uma vez por dia e no tratamento da hiperplasia benigna da próstata uma vez por dia.

Convenção sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				
		Reações de Hipersensibilidade	Angioedema ²	
Doenças do sistema nervoso				
	Cefaleia	Tonturas	Acidente vascular cerebral ¹	

			(incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca ² , Convulsões Amnésia transitória	
Afeções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho,	Defeito do campo visual Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) ² , Oclusão vascular da retina ² .	Coriorretinopatia serosa central
Afeções do ouvido e do labirinto				
		Acufenos	Surdez súbita	
Cardiopatias ¹				
		Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina instável ² , Arritmia ventricular ²	
Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão, ³ Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Dispneia, Epistaxis		
Doenças gastrointestinais				
	Dispepsia	Dor abdominal, Vômitos, Nauseas, Refluxo gastroesofágico		

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea	Urticária, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , hiperhidrose (sudorese excessiva)	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Lombalgia Mialgia, dores nas extremidades			
Doenças renais e urinárias				
		Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
		Ereção prolongada	Priapismo ² Hemorragia peniana, Hematoespermia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹ , Edema periférico, Fadiga	Edema facial ² , Morte súbita cardíaca ^{1,2}	

- (1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4).
- (2) Reações adversas notificadas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos controlados com placebo.
- (3) Mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar medicamentos antihipertensores.

Descrição de reações adversas selecionadas

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificada em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reações adversas.

Outras populações especiais

Dados de doentes com mais de 65 anos de idade a tomarem tadalafil em estudos clínicos, quer no tratamento da disfunção erétil, quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, são limitados. Em estudos clínicos com tadalafil tomado a pedido para o tratamento da disfunção erétil, a diarreia foi notificada mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Em estudos clínicos com tadalafil 5 mg tomado uma vez

por por dia no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, foram notificadas tonturas e diarreia mais frequentemente em doentes com mais de 75 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias.

A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

7.4.3 - Aparelho geniturinário; outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias; medicamentos usados na disfunção erétil.

Código ATC: G04BE08.

Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma ereção. O tadalafil não tem efeito no tratamento da disfunção erétil na ausência de estimulação sexual.

O efeito da inibição da PDE5 na concentração da cGMP no corpo carvenoso também se observa no músculo liso da próstata, na bexiga e a nível vascular. O relaxamento vascular daí resultante, aumenta a perfusão sanguínea, o que pode ser o mecanismo através do qual os sintomas de hiperplasia benigna da próstata são reduzidos. Estes efeitos vasculares podem ser completados pela inibição da atividade dos nervos aferentes da bexiga e do relaxamento do músculo liso da próstata e da bexiga.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos in vitro demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da PDE5. A PDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. O tadalafil é > 10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para as enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, as quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. O tadalafil é > 10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca.

Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. O tadalafil é ainda > 10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Eficácia e segurança clínicas

Tadalafil administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial distólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respetivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial distólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respetivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detetou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta constatação é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, as notificações de alterações na coloração da visão foram raros (< 0,1%).

Foram efetuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Tadalafil 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Tadalafil 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

Disfunção erétil

Foram efetuados três estudos clínicos com tadalafil “a pedido” em 1.054 doentes no ambiente de doméstico, para definir o período de capacidade de resposta. Tadalafil demonstrou melhorias estatisticamente significativas na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 36 horas após a toma, bem como na capacidade dos doentes para atingirem e manterem ereções que permitissem ter relações sexuais com sucesso comparativamente ao placebo, logo desde os 16 minutos após a toma.

Num estudo de 12 semanas efetuado em 186 doentes (142 com tadalafil, 44 com placebo) com disfunção erétil secundária a lesão da medula espinhal, tadalafil melhorou significativamente a função erétil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo em doentes tratados com tadalafil 10 mg e 20 mg (dose flexível, “a pedido”) de 48% comparativamente a 17% com placebo.

Para uma avaliação de tadalafil tomado uma vez por dia em doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg foram inicialmente efetuados 3 estudos clínicos envolvendo 853 doentes de idades variadas (entre 21-82 anos) e etnias, com disfunção erétil de diferente gravidade (ligeira, moderada, grave) e etiologias várias. Nos dois estudos primários de eficácia na população geral, a média por indivíduo, de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas foi de 57 % e 67 % com tadalafil 5 mg, 50 % com tadalafil 2,5 mg, comparativamente com 31 % e 37 % com placebo. No estudo em doentes com disfunção erétil secundária à diabetes, a média por indivíduo de tentativas bem sucedidas foi de 41% e 46% com tadalafil 5 mg e 2,5 mg, respetivamente, comparativamente com 28% com placebo. A maior parte dos doentes nestes três estudos eram doentes que tinham respondido ao anterior tratamento “a pedido” com inibidores da PDE5. Num estudo subsequente, 217 doentes nunca antes tratados com inibidores da PDE5, foram aleatorizados para tomarem tadalafil 5 mg uma vez por dia vs placebo. A média por indivíduo de tentativas de relações sexuais bem sucedidas foi de 68 % para os doentes a tomarem tadalafil , comparativamente com 52 % dos doentes a tomarem placebo.

Hiperplasia benigna da próstata

Tadalafil foi estudado em 4 estudos clínicos de 12 semanas de duração com mais de 1.500 doentes envolvidos com sinais e sintomas de hiperplasia benigna da próstata. A melhoria na pontuação total da IPSS com tadalafil 5mg nos 4 estudos foi de -4,8; -5,6, -6,1 e -6,3 comparando com -2,2, -3,6, -3,8 e -4,2 com placebo. As melhorias na pontuação total da IPSS ocorreram cedo, na primeira semana. Num dos estudos, que também incluiu tansulosina 0,4 mg como comparador ativo, a melhoria na pontuação total da IPSS com tadalafil 5mg, tansulosina e placebo foi -6,3, -5,7 e -4,2, respetivamente.

Um destes estudos avaliou as melhorias da disfunção erétil e os sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata em doentes com ambas as situações. As melhorias no domínio da função erétil do IIEF e IPSS neste estudo, foi de 6,5 e -6,1 com tadalafil 5 mg comparando com 1,8 e -3,8 com placebo, respetivamente. A proporção média por indivíduo de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas, foi de 71,9% com tadalafil 5 mg comparando com 48,3% com placebo.

A manutenção do efeito foi avaliada num estudo de extensão aberto, o qual mostrou que a melhoria total na IPSS às 12 semanas foi mantida até 1 ano de tratamento adicional com tadalafil 5 mg.

População pediátrica

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteróide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo parâmetro primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) nas 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação com -64,7m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) e -59,1m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteróides.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tadalafil em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da disfunção erétil. (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim tadalafil pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afetada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5.

Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semivida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. O tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25 % mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Não existem dados disponíveis sobre a administração de tadalafil no regime terapêutico de uma vez por dia a doentes com compromisso hepático. No caso de Tadalafil Alter ser prescrito uma vez por dia, deve ser feita uma cuidadosa avaliação individual do benefício/risco pelo médico prescriptor.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19 % mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, os níveis em que não se observaram efeitos adversos foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também secção 5.1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Revestimento: óxido de ferro amarelo (E172), hipromelose, dióxido de titânio (E171) e triacetina.

Comprimidos orodispersíveis:

Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, aspartamo, etilvanilina e estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos por película:

30 meses.

Comprimidos orodispersíveis:

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Comprimidos revestidos por película:

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Comprimidos orodispersíveis:

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película:

Blisters PVC/PCTFE-Alu

Embalagens de 28 comprimidos revestidos por película.

Comprimidos orodispersíveis:

Blisters PVC/PCTFE-Alu

Embalagens de 28 comprimidos orodispersíveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não usado ou resíduos deverá ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ALTER, S.A.

Estrada Marco do Grilo,

Zemouto

2830 Coima

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: xxxxxxxx - 28 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 28 comprimidos orodispersíveis, 5 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos revestidos por película
Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos revestidos por película
Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos orodispersíveis
Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de tadalafil.
Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 142,337 mg de lactose monohidratada.

Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil.
Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 284,675 mg de lactose monohidratada.

Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de tadalafil.
Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 134,687 mg de lactose monohidratada.

Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos orodispersíveis
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil.
Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 269,374 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos revestidos por película
Os comprimidos são amarelos, redondos, biconvexos, com uma ranhura numa das faces.
A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos revestidos por película
Os comprimidos são amarelos, redondos, biconvexos, com uma cruz gravada numa das faces. A cruz destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Comprimidos orodispersíveis.

Tadalafil Alter 10 mg Comprimidos orodispersíveis

Os comprimidos são brancos ou quase brancos, redondos, biconvexos, com uma ranhura numa das faces.

Tadalafil Alter 20 mg Comprimidos orodispersíveis

Comprimidos brancos ou quase brancos redondos, biconvexos, sem ranhura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

Para que tadalafil seja eficaz, é necessário que haja estimulação sexual.

O tadalafil não está indicado para utilização pela mulher.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Homens adultos

Geralmente a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da atividade sexual prevista, com ou sem alimentos.

Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da atividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

O tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da atividade sexual prevista e não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes nos quais se prevê a utilização frequente de tadalafil (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de tadalafil, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Populações especiais

Homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Homens com compromisso renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com tadalafil (ver as secções 4.4 e 5.2).

Homens com compromisso hepático

A dose recomendada de tadalafil é de 10 mg, tomada antes da atividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático. A posologia de uma vez por dia não foi avaliada em doentes com compromisso hepático; assim, se prescrito, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (ver as secções 4.4 e 5.2).

Homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de tadalafil na população pediátrica no tratamento da disfunção erétil.

Modo de administração

Administração oral.

O comprimido orodispersível deve ser colocado dentro da boca, na língua, onde rapidamente se irá dispersar na saliva. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Em alternativa, o comprimido pode ser disperso em água e a suspensão resultante ingerida.

Os comprimidos orodispersíveis podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos, para os doentes que têm dificuldade em deglutir.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (ver a secção 4.5).

Tadalafil Alter não pode ser utilizado em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha atividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da atividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contraindicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias;
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais;
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses ,
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada;
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.

Tadalafil Alter está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* -NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo tadalafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do tratamento com tadalafil

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efetuar-se a história clínica e um exame objetivo, a fim de diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção erétil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. O tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

A avaliação da disfunção erétil deve incluir uma determinação das potenciais causas subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se o tadalafil é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Cardiovasculares

Após comercialização e/ou em ensaios clínicos foram notificados acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte cardíaca súbita, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com estes fatores de risco, com tadalafil, com a atividade sexual ou com a combinação destes ou de outros fatores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores alfa1, a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Visuais

Têm sido notificados defeitos visuais, Coriorretinopatia Serosa Central (*Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR) e casos de NAION relacionados com a toma de Tadalafil e de outros inibidores da PDE5. As análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da PDE5. Como isso pode ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Tadalafil Alter e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Diminuição ou perda súbita de audição

Foram notificados casos de perda auditiva repentina após o uso de tadalafil. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão e história anterior de perda de audição), os doentes devem ser aconselhados a parar de tomar tadalafil e procurar ajuda médica imediata em caso de diminuição ou perda súbita da audição.

Compromisso hepático

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Quando se prescrever Tadalafil Alter, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescritor.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente.

Tadalafil Alter deverá ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Utilização com inibidores do CYP3A4

Deve ter-se cuidado ao prescrever tadalafil a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que se observou um aumento da exposição ao tadalafil (AUC) quando se combinam estes medicamentos (ver secção 4.5).

Tadalafil Alter e outros tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros inibidores da PDE5 ou outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar Tadalafil Alter em tais combinações.

Lactose

Tadalafil Alter contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos de interação foram efetuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interação onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interações clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

Inibidores do citocromo P450

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor seletivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a Cmax em cerca de 15 %, relativamente aos valores da AUC e Cmax para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a Cmax em cerca de 22 %. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na Cmax. Embora não tenham sido estudadas interações específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser coadministrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil (ver secção 4.4).

Consequentemente, a incidência das reações adversas listadas na secção 4.8 poderá aumentar.

Transportadores

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil. Por isso, existe o potencial de interações do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Indutores do citocromo P450

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88 % relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o

fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contraindicada (ver secção 4.3). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interação durou mais de 24 horas e não se detetou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de tadalafil (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de tadalafil antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Antihipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos antihipertensores. Foram estudadas as classes major de medicamentos antihipertensores, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, exceto nos estudos com recetores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores.

Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução da mesma foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não

fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicamentos antihipertensores concomitantes, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com exceção dos bloqueadores alfa – ver acima) é, geralmente menos pronunciada e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, também não mostraram diferença nos efeitos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicamentos antihipertensores. No entanto, deverá ser dado aos doentes adequado conselho clínico, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicamentos antihipertensores.

Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da 5-alfa-redutase

Num estudo clínico que compara tadalafil 5 mg em coadministração com finasterida 5 mg, com placebo mais finasterida 5 mg, no alívio dos sintomas de hiperplasia benigna da próstata (HBP), não foram identificadas novas reações adversas. No entanto, como não foi efetuado um estudo de interação formal fármaco-fármaco para avaliar os efeitos do tadalafil e dos inibidores da 5-alfaredutase (5-IARs), devem ser tomadas precauções quando se coadministrar tadalafil com 5-IARs.

Substratos do CYP1A2 (p-ex. teofilina)

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja pouco pronunciado e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a coadministração destes medicamentos deverá ser ponderada.

Etinilestradiol e terbutalina

O tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Álcool

As concentrações de álcool (concentração máxima média no sangue de 0,08 %) não foram afetadas pela coadministração do tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a coadministração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). O tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou

aproximadamente 180 ml de 40 % de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Substratos do CYP2C9 (p-ex.R-varfarina)

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

Aspirina

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Antidiabéticos

Não foram efetuados estudos específicos de interação com medicamentos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tadalafil Alter não está indicado para utilização por mulheres.

Gravidez

Existem dados muito limitados da utilização de tadalafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Tadalafil Alter durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais, mostraram que houve excreção de tadalafil no leite. O risco para a criança em amamentação não pode ser excluído. Tadalafil Alter não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos em cães, que podem indicar alterações da fertilidade. Dois estudos clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma nalguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tadalafil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a tadalafil, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes a tomar tadalafil para o tratamento da disfunção erétil ou da hiperplasia benigna da próstata foram cefaleias, dispepsia, dores nas costas e mialgia, nas quais as incidências aumentaram com o aumento da dose de tadalafil. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com tadalafil na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

Quadro resumo das reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em estudos clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8.022 doentes a tomar Tadalafil e 4.422 doentes a tomar placebo) no tratamento da disfunção erétil "a pedido" e uma vez por dia e no tratamento da hiperplasia benigna da próstata uma vez por dia.

Convenção sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				
		Reações de Hipersensibilidade	Angioedema ²	
Doenças do sistema nervoso				
	Cefaleia	Tonturas	Acidente vascular cerebral ¹ (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca ² Convulsões Amnésia	

			transitória	
Afeções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho,	Defeito do campo visual Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva Neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) ² , Oclusão vascular da retina ² .	Coriorretinopatia serosa central
Afeções do ouvido e do labirinto				
		Acufenos	Surdez súbita	
Cardiopatias ¹				
		Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina instável ² , Arritmia ventricular ²	
Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão, ³ Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Dispneia, Epistaxis		
Doenças gastrointestinais				
	Dispepsia	Dor abdominal, Vômitos, Nauseas, Refluxo gastroesofágico		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea	Urticária, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , hiperhidrose (sudorese excessiva)	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				

	Lombalgia Mialgia, dores nas extremidades			
Doenças renais e urinárias				
		Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				
		Ereção prolongada	Priapismo ² Hemorragia peniana, Hematoespermia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹ , Edema periférico, Fadiga	Edema facial ² , Morte súbita cardíaca ^{1,2}	

- (1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4).
- (2) Reações adversas notificadas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos controlados com placebo.
- (3) Mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar medicamentos antihipertensores.

Descrição de reações adversas selecionadas

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificada em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reações adversas.

Outras populações especiais

Dados de doentes com mais de 65 anos de idade a tomarem tadalafil em estudos clínicos, quer no tratamento da disfunção erétil, quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, são limitados. Em estudos clínicos com tadalafil tomado a pedido para o tratamento da disfunção erétil, a diarreia foi notificada mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Em estudos clínicos com tadalafil 5 mg tomado uma vez por dia no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, foram notificadas tonturas e diarreia mais frequentemente em doentes com mais de 75 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias.

A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

7.4.3 - Aparelho geniturinário; outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias; medicamentos usados na disfunção erétil.

Código ATC: G04BE08.

Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma ereção. O tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos in vitro demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da PDE5. A PDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para as enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, as quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela

fototransdução. Tadalafil é ainda > 10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Eficácia e segurança clínicas

Foram efetuados três ensaios clínicos em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a Tadalafil. Tadalafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 36 horas após a dose, bem como a capacidade para atingir e manter ereções para relações sexuais bem sucedidas, em comparação com placebo, logo 16 minutos após a dose.

Tadalafil administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respetivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respetivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detetou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Este achado é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros (< 0,1 %).

Foram efetuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Tadalafil 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Tadalafil 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

O tadalafil em doses entre 2 e 100 mg, foi avaliado em 16 ensaios clínicos envolvendo 3250 doentes, incluindo doentes com disfunção erétil de várias gravidades (ligeira, moderada, grave), etiologias, idades (entre 21-86 anos) e etnias. A maioria dos doentes reportou disfunção erétil, com, pelo menos 1 ano de duração. Nos estudos primários de eficácia de várias populações, 81 % dos doentes reportaram que Tadalafil melhorou as suas ereções, comparativamente com 35 % dos doentes a tomar placebo. Também os doentes com disfunção erétil em todas as categorias de gravidade reportadas, melhoraram as ereções quando estavam a tomar Tadalafil (86 %, 83 % e 72 % para ligeiras, moderadas e graves, respetivamente, em comparação com 45 %, 42 % e 19 % com placebo). Em estudos primários de eficácia, 75 % das tentativas de relações sexuais foram bem sucedidas nos doentes tratados com Tadalafil, comparativamente a 32 % dos doentes a tomar placebo.

Num estudo de 12 semanas efetuado em 186 doentes com disfunção erétil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafil, 44 com placebo), tadalafil melhorou significativamente a função erétil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo de 48 % em doentes tratados com tadalafil 10 ou 20 mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17 % em doentes tratados com placebo.

População pediátrica

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteróide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo parâmetro primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) nas 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação com -64,7m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) e -59,1m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteróides.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tadalafil em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento da disfunção erétil. (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim tadalafil pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afetada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semivida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. O tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25 % mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de Tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). No caso de Tadalafil Alter ser prescrito, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com disfunção hepática.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19 % mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós natal em ratos, a dose de não efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também secção 5.1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Revestimento: óxido de ferro amarelo (E172), hipromelose, dióxido de titânio (E171) e triacetina.

Comprimidos orodispersíveis:

Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, aspartamo, etilvanilina e estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos revestidos por película:

30 meses.

Comprimidos orodispersíveis:

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Comprimidos revestidos por película:

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Comprimidos orodispersíveis

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters PVC/PCTFE-Alu

Comprimidos revestidos por película:

Tadalafil Alter 10 mg

Embalagens de 4 ou 8 comprimidos revestidos por película.

Tadalafil Alter 20 mg

Embalagens de 4, 8 ou 12 comprimidos revestidos por película.

Comprimidos orodispersíveis:

Tadalafil Alter 10 mg

Embalagens de 4 ou 8 comprimidos orodispersíveis.

Tadalafil Alter 20 mg

Embalagens de 4, 8 ou 12 comprimidos orodispersíveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não usado ou resíduos deverá ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ALTER, S.A.

Estrada Marco do Grilo,

Zemouto

2830 Coia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5718572 - 4 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 8 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: 5718606 - 4 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

APROVADO EM 31-01-2024 INFARMED

N.º de registo: 5772579 - 8 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: 5772173 - 12 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx . 4 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 8 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx -4 comprimidos orodispersíveis, 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 8 comprimidos orodispersíveis, 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

N.º de registo: xxxxxxxx - 12 comprimidos orodispersíveis 20 mg, blister de PVC/PCTFE-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO