

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Teva 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene circa 88 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa ovale di colore da ocre a giallo rivestita con film. Da un lato porta impressa la cifra "5", dall'altro è liscia. Lunghezza: 8,1 mm, larghezza: 4,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace nel trattamento della disfunzione erettile.

Trattamento dei segni e dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti.

L'uso di Tadalafil Teva nelle donne non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Disfunzione erettile negli uomini adulti

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg.

Il medicinale va assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un uso giornaliero continuo.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di Tadalafil Teva (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di Tadalafil Teva, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

Iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti

La dose raccomandata è 5 mg, da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora indipendentemente dai pasti.

Anche per gli uomini adulti in trattamento sia per l'iperplasia prostatica benigna che per la disfunzione erettile la dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

I pazienti che non sono in grado di tollerare tadalafil 5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna devono considerare una terapia alternativa poiché l'efficacia di tadalafil 2,5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna non è stata dimostrata.

Popolazioni particolari

Uomini anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Uomini con danno renale

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave danno renale la massima dose raccomandata è di 10 mg per il trattamento al bisogno. La somministrazione di tadalafil 2,5 o 5 mg una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini con compromissione epatica

Quando tadalafil è usato al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la dose raccomandata di tadalafil è di 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica.

La somministrazione di tadalafil una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile e della iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini diabetici

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tadalafil nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

Modo di somministrazione

Tadalafil Teva è disponibile in compresse rivestite con film da 5 mg per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale.

I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (<90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori PDE5, incluso tadalafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata in quanto potrebbe causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima del trattamento con Tadalafil Teva

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile o l'iperplasia prostatica benigna e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con tadalafil per l'iperplasia prostatica benigna i pazienti devono essere sottoposti ad esami per escludere la presenza di un carcinoma della prostata e valutati attentamente per le condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se tadalafil sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

Apparato cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio

cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a tadalafil, all'attività sessuale o alla combinazione di questi o altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, il tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'appropriata valutazione clinica per un possibile aggiustamento del dosaggio della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa₁-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Teva e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione e una precedente storia di perdita di udito) i pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

Danno renale e compromissione epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) al tadalafil, della limitata esperienza clinica e della mancanza di possibilità di influire sulla clearance con la dialisi, la somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale.

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil somministrato in dose singola in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Se viene prescritto Tadalafil Teva, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di Tadalafil Teva a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil Teva e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Teva in associazione con tali medicinali.

Lattosio

Tadalafil Teva contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, non si può escludere che avvengano interazioni clinicamente significative a dosi maggiori.

Effetti di altre sostanze sul tadalafil

Inibitori del citocromo P450

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la Cmax del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della Cmax del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la Cmax del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) senza modificare la Cmax del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

Trasportatori

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella disposizione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

Induttori del citocromo P450

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto dell'88% l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

Effetti del tadalafil su altri medicinali

Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non era più rilevabile 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto di vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come dose singola) aumenta in maniera significativa l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani, non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi di farmacologia clinica è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, ad eccezione degli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio di farmacologia clinica, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata la riduzione era maggiore, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e, probabilmente, non clinicamente rilevante. L'analisi dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza negli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi, riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un aumento dell'effetto di riduzione della pressione sanguigna quando inibitori PDE5 erano associati a riociguat.

Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori PDE5.

Non c'è stata evidenza di un favorevole effetto clinico della combinazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori PDE5, incluso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della 5-alfa reduttasi

In uno studio clinico di confronto tra 5 mg di tadalafil somministrato insieme a 5 mg di finasteride e placebo più 5 mg di finasteride nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e degli inibitori della 5-alfa reduttasi, tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

Substrati di CYP1A2 (es. teofillina)

In uno studio di farmacologia clinica, quando tadalafil 10 mg è stato somministrato insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

Etinilestradiolo e terbutalina

È stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene le conseguenze cliniche di questa interazione siano incerte.

Alcool

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08%) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool).

Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcol al 40% [vodka] in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. Il tadalafil (10 mg) non ha aumentato l'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva.

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

Medicinali antidiabetici

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Tadalafil Teva non è indicato nelle donne.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. Tadalafil non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, sebbene negli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, dolore dorsale e mialgia, con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con tadalafil somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10- 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Frequenze convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiro	Ictus ¹ (compresi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori ¹ , Emicrania ² , Crisi convulsive ² , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Difetti del campo visivo, Tumefazione della palpebra, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) ² , Occlusione vascolare retinica ²
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Perdita improvvisa dell'udito
<i>Patologie cardiache¹</i>			

		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto miocardico, Angina pectoris instabile ² , Aritmia ventricolare ²
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore	Ipotensione ³ , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Reflusso gastroesofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Iperidrosi (sudorazione)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>			
	Dolore dorsale, Mialgia, Dolore agli arti		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Ematospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico ¹ , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale ² , Morte cardiaca improvvisa ^{1,2}

- (1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).
- (2) La sorveglianza post-marketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.
- (3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in misura trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

Meccanismo d'azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

L'effetto dell'inibizione della PDE5 sulla concentrazione di cGMP nel corpo cavernoso è stato osservato anche nella muscolatura liscia della prostata, della vescica e del loro sistema vascolare. L'effetto di rilassamento vascolare che ne deriva aumenta la perfusione di sangue e questo potrebbe essere il meccanismo attraverso cui vengono ridotti i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna. Questi effetti vascolari possono essere accompagnati dall'inibizione dell'attività del nervo afferente vescicale e dal rilassamento della muscolatura liscia della prostata e della vescica.

Effetti farmacodinamici

Studi in vitro hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per le fosfodiesterasi che vanno dalla PDE7 alla PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

Tadalafil, somministrato a soggetti sani, non ha causato differenze significative rispetto al placebo nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e non ha prodotto variazioni significative nella frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici, le segnalazioni di alterazione della visione cromatica sono state rare (<0,1%).

Sono stati eseguiti tre studi clinici negli uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Disfunzione erettile

Per definire il periodo di risposta a tadalafil assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale media di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

Per valutare il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, sono stati condotti inizialmente 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con tadalafil 5 mg, del 50% con tadalafil 2,5 mg rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente, con tadalafil 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5, sono stati randomizzati a tadalafil 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con tadalafil rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

Iperplasia prostatica benigna

Tadalafil è stato studiato in 4 studi clinici della durata di 12 settimane che hanno coinvolto oltre 1500 pazienti con segni e sintomi di iperplasia prostatica benigna. Il miglioramento in termini di international prostate symptom score con tadalafil 5 mg è stato pari a -4,8, -5,6, -6,1 e -6,3 rispetto a -2,2, -3,6, -3,8 e -4,2 con il placebo. I miglioramenti in termini di international prostate symptom score si sono verificati già ad 1 settimana. In uno degli studi che includeva anche tamsulosin 0,4 mg come comparatore attivo, il miglioramento in termini di punteggio totale dell'international prostate symptom score con tadalafil 5 mg, tamsulosin e placebo è stato rispettivamente -6,3, -5,7 e -4,2.

Uno di questi studi ha valutato i miglioramenti della disfunzione erettile e dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna nei pazienti con entrambe queste patologie. I miglioramenti della funzione erettile in termini di punteggio dell'international index of erectile function e dell'international prostate symptom score in questo studio sono stati rispettivamente 6,5 e -6,1 con tadalafil 5 mg rispetto a 1,8 e -3,8 con il placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 71,9% con tadalafil 5 mg rispetto al 48,3% con placebo.

Il mantenimento dell'effetto è stato valutato nella fase di estensione in aperto di uno degli studi ed ha mostrato che il miglioramento in termini di international prostate symptom score osservato a 12 settimane è stato mantenuto per un ulteriore anno di trattamento con tadalafil 5 mg.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di 51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a 64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0.307$) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0.538$). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) viene raggiunta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. La velocità e l'entità dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto Tadalafil Teva può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sul grado di assorbimento.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, il che indica che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% del tadalafil è legato alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non viene modificato in caso di funzionalità renale compromessa. Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi comprese tra 2,5 mg e 20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio della somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

Popolazioni particolari

Anziani

Soggetti sani anziani (di età pari o superiore a 65 anni) hanno mostrato, in seguito a somministrazione orale, una clearance del tadalafil inferiore, che ha determinato un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la C_{max} è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

Insufficienza epatica

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione nei soggetti sani, quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica. Se Tadalafil Teva è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, la dose alla quale non si osservava nessun effetto era di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio era circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati per 6-12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (corrispondenti a un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Povidone K12
Crosopovidone
Sodio stearilfumarato

Film di rivestimento:

Alcol polivinilico
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio
Blister di PVC/ACLAR/PVC-alluminio
Blister di PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alluminio

Confezioni da 14, 18, 28, 30 o 84 compresse rivestite con film in blister o da 14x1, 28x1, 84x1, 98x1 o 112x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043274012 - "5mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
043274861 - "5 mg compresse rivestite con film" 14x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
043274834 - "5 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

043274024 - "5mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
043274036 - "5mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
043274048 - "5mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
043274897 - "5 mg compresse rivestite con film" 84x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
043274051 - "5mg compresse rivestite con film" 28x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
monodose
043274063 - "5mg compresse rivestite con film" 98x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/Al
monodose
043274923 - "5 mg compresse rivestite con film" 112x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
043274075 - "5mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
043274873 - "5 mg compresse rivestite con film" 14x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
043274846 - "5 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
043274087 - "5mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
043274099 - "5mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
043274101 - "5mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
043274909 - "5 mg compresse rivestite con film" 84x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
043274113 - "5mg compresse rivestite con film" 28x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
monodose
043274125 - "5mg compresse rivestite con film" 98x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
monodose
043274935 - "5 mg compresse rivestite con film" 112x1 compresse in blister
PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
043274137 - "5mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274885 - "5 mg compresse rivestite con film" 14x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/AL
043274859 - "5 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister OPA/Al/PVC/AL
043274149 - "5mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274152 - "5mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274164 - "5mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274911 - "5 mg compresse rivestite con film" 84x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/AL
043274176 - "5mg compresse rivestite con film" 28x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
043274188 - "5mg compresse rivestite con film" 98x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
043274947 - "5 mg compresse rivestite con film" 112x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/04/2016

Data del rinnovo più recente: 29/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Teva 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di tadalafil.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene circa 177 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa ovale di colore da ocre a giallo rivestita con film. Da un lato porta impressa la cifra "10". L'altro lato della compressa è liscio. Lunghezza: 11,1 mm, larghezza: 6,4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

L'uso di Tadalafil Teva nelle donne non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di Tadalafil Teva (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di Tadalafil Teva, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

Popolazioni particolari

Uomini anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Uomini con danno renale

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è di 10 mg. La somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini con compromissione epatica

La dose raccomandata di tadalafil è di 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica.

La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini diabetici

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tadalafil nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

Modo di somministrazione

Tadalafil Teva è disponibile in compresse rivestite con film da 10 mg per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata- (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (<90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,

- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori PDE5, incluso tadalafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata in quanto potrebbe causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima del trattamento con Tadalafil Teva

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se tadalafil sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

Apparato cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a tadalafil, all'attività sessuale o alla combinazione di questi o altri fattori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa₁-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Teva e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione e una precedente storia di perdita di udito) i pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

Compromissione epatica

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil somministrato in dose singola in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Se viene prescritto Tadalafil Teva, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di Tadalafil Teva a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil Teva e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Teva in associazione con tali medicinali.

Lattosio

Tadalafil Teva contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, non si può escludere che avvengano interazioni clinicamente significative a dosi maggiori.

Effetti di altre sostanze sul tadalafil

Inibitori del citocromo P450

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la Cmax del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della Cmax del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la Cmax del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) senza modificare la Cmax del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4).

Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

Trasportatori

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella disposizione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

Induttori del citocromo P450

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto dell'88% l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione

dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

Effetti del tadalafil su altri medicinali

Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non era più rilevabile 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto di vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come dose singola) aumenta in maniera significativa l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani, non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi di farmacologia clinica è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, ad eccezione degli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio di farmacologia clinica, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata la riduzione era maggiore, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e, probabilmente, non clinicamente rilevante. L'analisi dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza negli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi, riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un aumento dell'effetto di riduzione della pressione sanguigna quando inibitori PDE5 erano associati a riociguat.

Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori PDE5.

Non c'è stata evidenza di un favorevole effetto clinico della combinazione nella popolazione studiata.

L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori PDE5, incluso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della 5-alfa reduttasi

In uno studio clinico di confronto tra 5 mg di tadalafil somministrato insieme a 5 mg di finasteride e placebo più 5 mg di finasteride nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e degli inibitori della 5-alfa reduttasi, tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

Substrati di CYP1A2 (es. teofillina)

In uno studio di farmacologia clinica, quando tadalafil 10 mg è stato somministrato insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

Etinilestradiolo e terbutalina

È stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene le conseguenze cliniche di questa interazione siano incerte.

Alcool

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08%) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool al 40% [vodka] in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. Il tadalafil (10 mg) non ha aumentato l'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva.

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

Medicinali antidiabetici

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Tadalafil Teva non è indicato nelle donne.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. Tadalafil non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, sebbene negli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, dolore dorsale e mialgia, con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con tadalafil somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10- 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Frequenze convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiro	Ictus ¹ (compresi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori ¹ , Eemicrania ² ,

			Crisi convulsive ² , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Difetti del campo visivo, Tumefazione della palpebra, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) ² , Occlusione vascolare retinica ²
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Perdita improvvisa dell'udito
<i>Patologie cardiache¹</i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto miocardico, Angina pectoris instabile ² , Aritmia ventricolare ²
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore	Ipotensione ³ , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Reflusso gastroesofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Iperidrosi (sudorazione)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>			
	Dolore dorsale, Mialgia, Dolore agli arti		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Ematospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico ¹ , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale ² , Morte cardiaca improvvisa ^{1,2}

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

- (2) La sorveglianza post-marketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.
- (3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in misura trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

Meccanismo d'azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente

nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per le fosfodiesterasi che vanno dalla PDE7 alla PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a tadalafil assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1.054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

Tadalafil, somministrato a soggetti sani, non ha causato differenze significative rispetto al placebo nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e non ha prodotto variazioni significative nella frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici, le segnalazioni di alterazione della visione cromatica sono state rare (<0,1%).

Sono stati eseguiti tre studi clinici negli uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Il tadalafil, a dosi da 2 a 100 mg, è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3.250 pazienti, tra cui pazienti con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (21-86 anni) ed etnia. La maggior parte dei pazienti riferiva di essere affetta da disfunzione erettile da almeno 1 anno. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81% dei pazienti che avevano assunto tadalafil ha riportato un miglioramento delle erezioni rispetto al 35% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile di tutti i livelli di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni con l'assunzione di tadalafil (dell'86%, 83% e 72%, rispettivamente per le disfunzioni di entità lieve, moderata e grave, in confronto al 45%, 42% e 19% con il placebo). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti trattati con tadalafil il 75% dei tentativi di rapporto sessuale ha avuto esito positivo, rispetto al 32% con il placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale media di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri

(m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a 64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0.307$) e 59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0.538$). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) viene raggiunta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. La velocità e l'entità dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto Tadalafil Teva può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sul grado di assorbimento.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, il che indica che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% del tadalafil è legato alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non viene modificato in caso di funzionalità renale compromessa. Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi comprese tra 2,5 mg e 20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio della somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

Popolazioni particolari

Anziani

Soggetti sani anziani (di età pari o superiore a 65 anni) hanno mostrato, in seguito a somministrazione orale, una clearance del tadalafil inferiore, che ha determinato un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la C_{max} è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

Insufficienza epatica

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione nei soggetti sani, quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica. Se Tadalafil Teva è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, la dose alla quale non si osservava nessun effetto era di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio era circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati per 6-12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (corrispondenti a un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Povidone K12
Crosopovidone
Sodio stearilfumarato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Talco

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio

Blister di PVC/ACLAR/PVC-alluminio

Blister di PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alluminio

Confezioni da 4, 12, 18 o 28 compresse rivestite con film in blister o da 4x1 o 24x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043274190 - "10 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI

043274962 - "10 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL

043274998 - "10 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL

043274202 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI

043274214 - "10 mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI monodose

043274226 - "10 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI monodose

043274238 - "10 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI

043274950 - "10 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

043274986 - "10 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL

043274240 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI

043274253 - "10 mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI monodose

043274265 - "10 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister PVC/PVDC/PVC-Al monodose
043274277 - "10 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274974 - "10 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045617014 - "10 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274289 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
043274291 - "10 mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
043274303 - "10 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/04/2016

Data del rinnovo più recente: 29/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Teva 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 353 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa ovale di colore da ocre a giallo rivestita con film. Un lato presenta una doppia linea di frattura. L'altro lato della compressa reca impressa la cifra "20". Lunghezza: 15,0 mm, larghezza: 9,0 mm. La compressa può essere divisa in due o quattro dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace

L'uso di Tadalafil Teva nelle donne non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale va assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un uso giornaliero continuo.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di Tadalafil Teva (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di Tadalafil Teva, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

Popolazioni particolari

Uomini anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Uomini con danno renale

Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è di 10 mg al giorno, al bisogno. La somministrazione di tadalafil 2.5 o 5 mg una volta al giorno, non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini con compromissione epatica

Quando tadalafil è usato al bisogno, la dose raccomandata di tadalafil è di 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica. La somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uomini diabetici

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

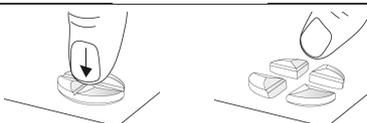
Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di tadalafil nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

Modo di somministrazione

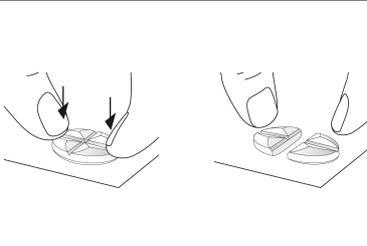
Tadalafil Teva è disponibile in compresse rivestite con film da 20 mg per uso orale.

Dividere la compressa in quattro (per una dose una volta al giorno di tadalafil da 5mg)

Posizionare la compressa con le linee di frattura rivolte verso l'alto su una superficie dura e piana (ad esempio su un tavolo).	
Premere velocemente e con forza con il pollice (o con il dito indice) sul lato superiore della compressa incisa fino a quando non si rompe in quattro parti uguali.	

Dividere la compressa per metà (per dose al bisogno di tadalafil da 10 mg)

Posizionare la compressa con le linee di frattura rivolte verso l'alto su una superficie dura e piana (ad esempio su un tavolo).	
--	---

<p>Posizionare i pollici (o gli indici) di entrambe le mani contemporaneamente sul lato sinistro e destro della linea di frattura più corta della compressa</p> <p>Premere velocemente e con forza con entrambi i pollici (o con gli indici) sul lato sinistro e destro della parte esterna della compressa fino a quando non si rompe in due parti uguali.</p>	
---	--

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale.

I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso di tadalafil è pertanto controindicato:

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori PDE5, incluso tadalafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata in quanto potrebbe causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima del trattamento con Tadalafil Teva

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata

valutazione medica. Non è noto se tadalafil sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

Apparato cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a tadalafil, all'attività sessuale o alla combinazione di questi o altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, il tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'appropriata valutazione clinica per un possibile aggiustamento del dosaggio della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa₁-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Teva e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione e una precedente storia di perdita di udito) i pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

Compromissione renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) al tadalafil, della limitata esperienza clinica e della mancanza di possibilità di influire sulla clearance con la dialisi, la somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale.

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil somministrato in dose singola in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Se viene prescritto Tadalafil Teva, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di Tadalafil Teva a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil Teva e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Teva in associazione con tali medicinali.

Eccipienti

Lattosio

Tadalafil Teva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, oppure da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio"

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, non si può escludere che avvengano interazioni clinicamente significative a dosi maggiori.

Effetti di altre sostanze sul tadalafil

Inibitori del citocromo P450

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la Cmax del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della Cmax del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la Cmax del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) senza modificare la Cmax del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4).

Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

Trasportatori

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella disposizione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

Induttori del citocromo P450

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto dell'88% l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

Effetti del tadalafil su altri medicinali

Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non era più rilevabile 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto di vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come dose singola) aumenta in maniera significativa l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani, non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi di farmacologia clinica è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, ad eccezione degli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio di farmacologia clinica, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata la riduzione era maggiore, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e, probabilmente, non clinicamente rilevante. L'analisi dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza negli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un aumento dell'effetto di riduzione della pressione sanguigna quando inibitori PDE5 erano associati a riociguat.

Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori PDE5.

Non c'è stata evidenza di un favorevole effetto clinico della combinazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori PDE5, incluso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della 5-alfa reduttasi

In uno studio clinico di confronto tra 5 mg di tadalafil somministrato insieme a 5 mg di finasteride e placebo più 5 mg di finasteride nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono

state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e degli inibitori della 5-alfa reduttasi, tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

Substrati del CYP1A2 (es. teofillina)

In uno studio di farmacologia clinica, quando tadalafil 10 mg è stato somministrato insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

Etinilestradiolo e terbutalina

È stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene le conseguenze cliniche di questa interazione siano incerte.

Alcool

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08%) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool).

Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcol al 40% [vodka] in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e le vertigini si sono verificate con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. Il tadalafil (10 mg) non ha aumentato l'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva.

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Substrati del CYP2C9 (es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

Medicinali antidiabetici

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Tadalafil Teva non è indicato nelle donne.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. Tadalafil non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, sebbene negli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, dolore dorsale e mialgia, con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con tadalafil somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10- 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Frequenze convenzionali: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema ²
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiro	Ictus ¹ (compresi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori ¹ , Emicrania ² , Crisi convulsive, Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata,	Difetti del campo

		Sensazioni descritte come dolore oculare	visivo, Tumefazione della palpebra, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) ² , Occlusione vascolare retinica ²
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Perdita improvvisa dell'udito
<i>Patologie cardiache¹</i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto miocardico, Angina pectoris instabile ² , Aritmia ventricolare ²
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore	Ipotensione ³ , Iperensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Reflusso gastroesofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Iperidrosi (sudorazione)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>			
	Dolore dorsale, Mialgia, Dolore agli arti		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Ematospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico ¹ , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale ² , Morte cardiaca improvvisa ^{1,2}

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

(2) La sorveglianza post-marketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg, assunto una volta al giorno per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in misura trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

Meccanismo d'azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è >10.000 volte più potente per la PDE5 che per le fosfodiesterasi che vanno dalla PDE7 alla PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a tadalafil assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1.054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

Tadalafil, somministrato a soggetti sani, non ha causato differenze significative rispetto al placebo nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), nella pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e non ha prodotto variazioni significative nella frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici, le segnalazioni di alterazione della visione cromatica sono state rare (<0,1%).

Sono stati eseguiti tre studi clinici negli uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Il tadalafil, a dosi da 2 a 100 mg, è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3.250 pazienti, tra cui pazienti con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (21-86 anni) ed etnia. La maggior parte dei pazienti riferiva di essere affetta da disfunzione erettile da almeno 1 anno. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81% dei pazienti che avevano assunto Tadalafil Teva ha riportato un miglioramento delle erezioni rispetto al 35% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile di tutti i livelli di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni con l'assunzione di tadalafil (dell'86%, 83% e 72%, rispettivamente per le disfunzioni di entità lieve, moderata e grave, in confronto al 45%, 42% e 19% con il placebo). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti trattati con tadalafil il 75% dei tentativi di rapporto sessuale ha avuto esito positivo, rispetto al 32% con il placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale media di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

Per valutare il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, sono stati condotti inizialmente 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con tadalafil 5 mg e del 50% con tadalafil 2,5 mg, rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente con tadalafil 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5 sono stati randomizzati a tadalafil 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con tadalafil rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di 51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a 64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0.307$) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0.538$). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) viene raggiunta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. La velocità e l'entità dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto Tadalafil Teva può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sul grado di assorbimento.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, il che indica che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% del tadalafil è legato alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non viene modificato in caso di funzionalità renale compromessa. Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi comprese tra 2,5 mg e 20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dall'inizio della somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

Popolazioni particolari

Anziani

Soggetti sani anziani (di età pari o superiore a 65 anni) hanno mostrato, in seguito a somministrazione orale, una clearance del tadalafil inferiore, che ha determinato un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la C_{max} è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani.

L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

Insufficienza epatica

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione nei soggetti sani, quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica. Se Tadalafil Teva è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, la dose alla quale non si osservava nessun effetto era di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio era circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati per 6-12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (corrispondenti a un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Povidone K12
Crosopovidone
Sodio stearilfumarato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio
Blister di PVC/ACLAR/PVC-alluminio
Blister di PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alluminio

Confezioni da 2, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 18, 24, 28, 36, 48 o 56 compresse rivestite con film in blister o da 2x1, 4x1, 8x1, 12x1, 24x1 o 36x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dosi singole.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043274315 - “20mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
043274327 - “20mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
043274339 - “20mg compresse rivestite con film” 5 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI

043274341 - "20mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 043274354 - "20mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 043274366 - "20mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 043274378 - "20mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 045617026 - "20 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 045617053 - "20 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 043274380 - "20mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 045617089 - "20 mg compresse rivestite con film" 36 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 045617115 - "20 mg compresse rivestite con film" 48 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 043274392 - "20mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 045617141 - "20 mg compresse rivestite con film" 2x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 043274404 - "20mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 monodose
 045617178 - "20 mg compresse rivestite con film" 8x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 043274416 - "20 mg compresse rivestite con film" 12x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 monodose
 043274428 - "20 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC-AI
 monodose
 045617204 - "20 mg compresse rivestite con film" 36x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVC/AL
 043274430 - "20 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274442 - "20 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274455 - "20 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274467 - "20 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274479 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274481 - "20 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 043274493 - "20 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 045617038 - "20 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 045617065 - "20 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 043274505 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 045617091 - "20 mg compresse rivestite con film" 36 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 045617127 - "20 mg compresse rivestite con film" 48 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 043274517 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 045617154 - "20 mg compresse rivestite con film" 2x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 043274529 - "20 mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 monodose
 045617180 - "20 mg compresse rivestite con film" 8x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 043274531 - "20 mg compresse rivestite con film" 12x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 monodose
 043274543 - "20 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AI
 monodose
 045617216 - "20 mg compresse rivestite con film" 36x1 compresse in blister
 PVC/ACLAR/PVDC/PVC/AL
 043274556 - "20 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274568 - "20 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274570 - "20 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274582 - "20 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274594 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274606 - "20 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 043274618 - "20 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 045617040 - "20 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
 045617077 - "20 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
 043274620 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI
 045617103 - "20 mg compresse rivestite con film" 36 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
 045617139 - "20 mg compresse rivestite con film" 48 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

043274632 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045617166 - "20 mg compresse rivestite con film" 2x1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
043274644 - "20 mg compresse rivestite con film" 4x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
045617192 - "20 mg compresse rivestite con film" 8x1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
043274657 - "20 mg compresse rivestite con film" 12x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
043274669 - "20 mg compresse rivestite con film" 24x1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al monodose
045617228 - "20 mg compresse rivestite con film" 36x1 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/04/2016

Data del rinnovo più recente: 29/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco