

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Aristo 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 66 mg di lattosio (come monoirdato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa di 8,70 x 4,50 mm, di colore giallo, di forma ovale, con un'incisione su di un lato ed impresso "T 5" sull'altro. La compressa può essere suddivisa in 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 nel trattamento della disfunzione erettile.

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

L'uso di Tadalafil Aristo 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 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 Aristo (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 Aristo, 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. 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 10 mg di 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 Aristo è usato al bisogno per il trattamento della disfunzione

erettile, la dose raccomandata di Tadalafil Aristo è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di Tadalafil Aristo in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore. 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 Aristo 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 individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore (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 Aristo nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

Modo di somministrazione

Tadalafil Aristo è disponibile in compresse rivestite con film da 5 mg, 10 mg e 20 mg per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

Negli studi clinici, è stato osservato che 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 Aristo in pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil Aristo 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 Aristo 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 somministrazione concomitante degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima del trattamento con Tadalafil Aristo

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. 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.

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 od altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'adeguata 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. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Aristo e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

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 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, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore.

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 Aristo, 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 (come l'anemia falciforme, il mieloma multiplo o la

leucemia).

Uso con inibitori del CYP3A4

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

Tadalafil Aristo 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 Aristo in associazione a tali medicinali.

Lattosio

Tadalafil Aristo contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come riportato di seguito, studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda gli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

Effetti di altre sostanze sul tadalafil

Inibitori del citocromo P450

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 C_{max} del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della C_{max} del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la C_{max} 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) e non ha modificato la C_{max} 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 somministrati con cautela in concomitanza poichè 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 distribuzione 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 del 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 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 è stata più rilevata quando erano trascorse 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 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 singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il 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 clinico-farmacologici 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). Tadalafil (10

mg, eccetto che per gli 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 clinico-farmacologico, 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 più grande, 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 clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto 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 effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non vi era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della 5-alfa reduttasi

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg 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 gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza a inibitori della 5-alfa reduttasi.

Substrati del CYP1A2 (es. teofillina)

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati in concomitanza 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

E' stato dimostrato che tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

Alcol

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

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 nè 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.

Aspirina

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

Medicinali antidiabetici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. 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 Aristo durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini che vengono allattati con latte materno non può essere escluso. Tadalafil Aristo 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 umani, 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 sull'uso di macchinari

Tadalafil Aristo 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 a Tadalafil Aristo, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo e 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, mal di schiena 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 segnalazione spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8.022 pazienti trattati con tadalafil e 4.422 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.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), 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 ipersensibil	Angioedema ²
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus ¹ (inclusi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori ¹ , Emicrania ² , Convulsioni ² , Amnesia
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione Sensazioni come dolore oculare	Alterazione del visivo, Gonfiore palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica non-arteritica (NAION) ² , Occlusione vascolare retinica ²
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache¹</i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del Anqina pectoris instabile ² , Aritmia ventricolare ²
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate di calore	Ipotensione ³ , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
	Congestione	Dispnea,	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea Malattia da reflusso gastro-	
<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 e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Emospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione s</i>			
		Dolore toracico ¹ Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale ² , Morte cardiaca improvvisa ¹ , 2

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

(2) La sorveglianza postmarketing 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 selezionate reazioni avverse

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 di 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 modo 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 di azione

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. Tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

L'effetto inibitorio della PDE5 sulla concentrazione cGMP nel corpo cavernoso è stato osservato anche nella muscolatura liscia della prostata, della vescica e della loro alimentazione vascolare. Il rilassamento vascolare che ne risulta aumenta la perfusione del sangue che può essere il meccanismo con cui si riducono i sintomi di iperplasia prostatica benigna. Questi effetti vascolari possono essere completati dall'inibizione dell'attività nervosa afferente della vescica e dal rilassamento della muscolatura liscia della prostata e della vescica.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno mostrato che tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia vascolare e viscerale, nel muscolo scheletrico, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Tadalafil è più di 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, tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Tadalafil, inoltre, è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

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

In uno studio per valutare gli effetti di 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 di tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su 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 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 già nei 16 minuti successivi alla 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, tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, 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 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 1.500 pazienti con segni e sintomi di iperplasia prostatica benigna. Il miglioramento in termini di punteggio totale sintomatologico prostatico internazionale 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 punteggio totale sintomatologico prostatico internazionale si sono verificati già ad 1 settimana. In uno degli studi che includeva anche tamsulosina 0,4 mg come comparatore attivo, il miglioramento in termini di

punteggio totale sintomatologico prostatico internazionale con tadalafil 5 mg, tamsulosina 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 indice internazionale della funzionalità erettile e di punteggio totale sintomatologico prostatico internazionale sono stati in questo studio 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 open-label di uno degli studi ed ha mostrato che il miglioramento in termini di punteggio totale sintomatologico prostatico internazionale osservato a 12 settimane è stato mantenuto per un ulteriore anno di trattamento con tadalafil 5 mg.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto tadalafil può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % di tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

Biotrasformazione

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 di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle

concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

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

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 di tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla 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 (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando 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 insufficienza 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 insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile 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 a pazienti con insufficienza epatica. Se tadalafil è prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore.

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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Non vi 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, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non vi è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina 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
croscarmellosa sodica
idrossipropilcellulosa
sodio laurilsolfato
cellulosa, microcristallina
magnesio stearato.

Film di rivestimento:

idrossipropil metilcellulosa
lattosio monoidrato
diossido di titanio (E171)
triacetina
ossido di ferro giallo (E172)
talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 Alluminio/PVC/PVDC in astucci da 14, 28 o 84 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlino
Germania

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

AIC 044960019 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC 044960021 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

AIC 044960033 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Aristo 10 mg compresse rivestite con film

Tadalafil Aristo 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di tadalafil.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 133 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film contiene 265 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa di 11,50 x 5,90 mm, di colore giallo, di forma ovale, con un'incisione su di un lato ed impresso "T 10" sull'altro. La compressa può essere suddivisa in dosi uguali.

Compressa rivestita con film biconvessa di 13,90 x 7,20 mm, di colore giallo, di forma ovale, con un'incisione su di un lato ed impresso "T 20" sull'altro. La compressa può essere suddivisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

L'uso di Tadalafil Aristo 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 Aristo (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 Aristo, in base alla scelta del paziente e 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 moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è 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 Aristo è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di Tadalafil Aristo in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore. 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 individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore (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 Aristo nella

popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

Modo di somministrazione

Tadalafil Aristo è disponibile in compresse rivestite con film da 5 mg, 10 mg e 20 mg per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

Negli studi clinici è stato osservato che 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 Aristo a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil Aristo, 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 Aristo 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 somministrazione concomitante degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima del trattamento con Tadalafil Aristo

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. 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 vascolonervosi.

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 od 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. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Aristo e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto tadalafil, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrittore.

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 Aristo 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 (come l'anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia).

Uso con inibitori del CYP3A4

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

Tadalafil Aristo e altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del 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 Aristo in associazione a tali medicinali.

Lattosio

Tadalafil Aristo contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come riportato di seguito, studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda gli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

Effetti di altre sostanze sul tadalafil

Inibitori del citocromo P450

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 C_{max} del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della C_{max} del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la C_{max} 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) e non ha modificato la C_{max} 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 somministrati con cautela in concomitanza 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 distribuzione 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 del 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 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 è stata più rilevata quando erano trascorse 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 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 singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il 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 clinico-farmacologici 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). Tadalafil (10

mg, eccetto che per gli 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 clinico-farmacologico, 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 più grande, 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 clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto 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 effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non vi era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della 5- alfa reduttasi

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg 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 gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza a inibitori della 5-alfa reduttasi.

Substrati di CYP1A2 (es. teofillina)

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati in concomitanza 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

E' stato dimostrato che tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

Alcol

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

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.

Aspirina

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

Medicinali antidiabetici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. 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 Aristo durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini che vengono allattati con latte materno non può essere escluso. Tadalafil Aristo 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 umani, 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 sull'uso di macchinari

Tadalafil Aristo 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 a Tadalafil Aristo, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo e 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, mal di schiena 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 4.422 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.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), 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>			

Molto Comune	Comune	Non comune	Raro
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema ²
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus ¹ (inclusi eventi emorragici), Sincope, Attacchi ischemici transitori ¹ , Emicrania ²
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni come dolore oculare	Alterazione del visivo, Gonfiore palpebre, congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica non-arteritica (NAION) ² , Occlusione vascolare retinica ²
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	Improvvisa dell'udito
<i>Patologie cardiache¹</i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del Angina pectoris instabile ² , Aritmia ventricolare ²
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate di calore	Ipotensione ³ , Iperensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea Malattia da	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Infezioni
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			

Molto Comune	Comune	Non comune	Raro
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Emospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione s</i>			
		Dolore toracico ¹ Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale ² , Morte cardiaca improvvisa ^{1,2}

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

(2) La sorveglianza postmarketing 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 selezionate reazioni avverse

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 speciali

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 di 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 modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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. Tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno mostrato che tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia vascolare e viscerale, nel muscolo scheletrico, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Tadalafil è più di 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 più di 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, tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Tadalafil, inoltre, è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a tadalafil 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 già nei 16 minuti successivi alla somministrazione della dose.

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

In uno studio per valutare gli effetti di 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 di tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su 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.

Tadalafil, a dosi da 2 a 100 mg, è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3.250 pazienti, includendo 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 ha riportato che tadalafil ha migliorato le erezioni rispetto al 35% con placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile di tutti i livelli di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni durante l'assunzione di tadalafil (del 86%, 83% e 72%, rispettivamente per gravità lieve, moderata e grave, in confronto al 45%, 42% e 19% con placebo). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti trattati con tadalafil il 75% dei tentativi di rapporto sessuale sono stati ad esito positivo rispetto al 32% osservato nei pazienti trattati con 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, tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, 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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata (C_{max}) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto tadalafil può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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 di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

Eliminazione

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

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 di tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla 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 (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando 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 insufficienza 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 confrontabile 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). Se viene prescritto tadalafil, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio rischio da parte del medico prescrittore. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica.

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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Non vi 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, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non vi è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina 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
croscarmellosa sodica

idrossipropilcellulosa
sodio laurilsolfato
cellulosa microcristallina
magnesio stearato.

Film di rivestimento:

idrossipropil metilcellulosa
lattosio monoidrato
diossido di titanio (E171)
triacetina
ossido di ferro giallo (E172)
talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 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 Alluminio/PVC/PVDC in astucci da 14, 28, o 84 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlino
Germania

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

044960045 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960058 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960060 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960072 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960084 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960096 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960108 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960110 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960122 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960134 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

044960146 - "20 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>