

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 233 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película naranjas con forma de almendra y que llevan grabado “4467” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ADCIRCA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ADCIRCA en la población pediátrica. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Forma de administración

ADCIRCA es para administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infarto agudo de miocardio en los 90 días previos.

Hipotensión grave (<90/50 mm Hg).

- Durante los estudios clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiovascular

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

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

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

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

Tadalafilo posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden dar lugar a descensos transitorios en la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes, tales como obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo, depleción de

volumen, hipotensión autonómica, o pacientes con hipotensión en reposo pueden verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfa₁-bloqueantes la administración concomitante de ADCIRCA puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda, por tanto, la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita, debe dejar de tomar ADCIRCA y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3). Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los estudios clínicos y no se recomienda el uso en estos pacientes.

Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque, en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión, antecedentes previos de pérdida de audición y enfermedades asociadas al tejido conectivo) se debe informar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

Insuficiencia renal y hepática

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

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

Priapismo y deformación anatómica del pene

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

Tadalafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inductores o inhibidores del CYP3A4

No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de forma crónica inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de manera concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir (ver sección 4.5).

Tratamientos para la disfunción eréctil

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

Prostaciclina y sus análogos

No se ha estudiado en estudios clínicos controlados la eficacia y seguridad de tadalafilo cuando se administra conjuntamente con prostaciclina o sus análogos. Por consiguiente se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

Bosentan

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con bosentan (ver secciones 4.5 y 5.1).

Lactosa

ADCIRCA contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Antifúngicos azolados (por ejemplo ketoconazol)

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

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

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo ritonavir)

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

Inductores del citocromo P450

Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (por ejemplo bosentan)

Bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato del CYP2C9 y CYP3A4, y un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42%, así como la C_{max} en un 27%, tras la administración conjunta de múltiples dosis. No se ha demostrado de manera concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes sometidos a tratamiento con bosentan (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y C_{max}) a bosentan o sus metabolitos. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de tadalafilo con otros antagonistas de los receptores de la endotelina-1.

Medicamentos antimicrobianos (por ejemplo rifampicina)

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

Efecto de tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

En los estudios clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3).

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales del calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección 4.4).

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

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo (10 y 20 mg) para aumentar el efecto hipotensor de medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, tanto en monoterapia como en combinación. En pacientes que tomaban varios medicamentos antihipertensivos y en los que su presión sanguínea no estaba bien controlada, se observaron reducciones mayores en dicha presión que en aquellos pacientes cuya presión estaba perfectamente controlada, en donde la reducción fue mínima y similar con la presentada por sujetos sanos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir a una disminución en la presión sanguínea que es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica (excepto con la doxazosina, ver el párrafo anterior).

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

Alcohol

La concentración de alcohol no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tras la coadministración con alcohol. Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Sustratos del CYP1A2 (por ejemplo teofilina)

Cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca.

Sustratos del CYP2C9 (por ejemplo R-warfarina)

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

Acido acetilsalicílico

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

Sustratos de la p-glicoproteína (por ejemplo digoxina)

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

Anticonceptivos orales

En el estado de equilibrio, tadalafilo (40 mg una vez al día) incrementó la exposición (AUC) al etinilestradiol en un 26 % así como el valor de C_{max} en un 70 %, en relación con los valores de anticonceptivos orales administrados con placebo. No se observó un efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel, lo cual sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe

a la inhibición de la sulfatación por el tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Terbutalina

Con la administración de terbutalina por vía oral, cabe esperar un incremento similar en el AUC y C_{max} al observado con etinilestradiol, debido probablemente a la inhibición de la sulfatación por parte de tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la toma de tadalafilo durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de tadalafilo en la leche. No puede excluirse un riesgo en el bebé lactante. ADCIRCA no se debe utilizar durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos estudios clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones 5.1 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADCIRCA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en estudios clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a ADCIRCA, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en $\geq 10\%$ de los pacientes del brazo tratado con tadalafilo 40 mg fueron: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados.

En el estudio clínico pivotal de ADCIRCA controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con ADCIRCA a dosis que oscilaron entre 2,5 mg y 40 mg una vez al día, siendo tratados con placebo 82 pacientes. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia global de abandono debido a acontecimientos adversos fue baja (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Las dosis estudiadas fueron de 20 mg y 40 mg una vez al día.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla que se muestra a continuación recoge las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con ADCIRCA. Asimismo, se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. A estos acontecimientos se les ha asignado o bien una "Frecuencia no conocida", puesto que la

frecuencia en pacientes con HAP no puede estimarse a partir de los datos disponibles, o bien una frecuencia basada en los datos obtenidos del estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA.

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
	Reacciones de hipersensibilidad ⁵			Angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea ⁶	Síncope, Migraña ⁵	Convulsiones ⁵ , Amnesia transitoria ⁵		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Oclusión vascular retiniana, Defectos del campo de visión
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Acúfenos		Pérdida súbita de audición
<i>Trastornos cardiacos</i>				
	Palpitaciones ^{2,5}	Muerte cardíaca súbita ^{2,5} , Taquicardia ^{2,5}		Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio ²
<i>Trastornos vasculares</i>				
Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión sinusal y rinitis)	Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náusea, Dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal ³)	Vómitos, Reflujo gastroesofágico			

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Rash	Urticaria ⁵ , Hiperhidrosis (sudoración) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo malestar en extremidades)				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
		Hematuria		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Aumento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , Hemorragia peneana, Hemospermia		Erecciones prolongadas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Edema facial, Dolor torácico ²			

(1) Acontecimientos no notificados en los estudios de registro y no pueden ser estimados de los datos disponibles. Son reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

(2) La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos acontecimientos tenían factores de riesgo cardiovascular pre-existentes.

(3) Los términos MedDRA incluidos son malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar de estómago.

(4) Término clínico no MedDRA para referirse a los informes de situaciones con sangrado menstrual anormal/excesivo, tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia, o hemorragia vaginal.

(5) Reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil y cuya frecuencia estimada se ha calculado en base a solo 1 ó 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA.

(6) La reacción adversa notificada de forma más frecuente fue cefalea. La cefalea puede aparecer al comienzo del tratamiento y disminuye con el tiempo incluso cuando se continúa con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes con disfunción eréctil. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas.

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

Mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo incrementa la concentración de GMPc dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. Tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 405 pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La terapia de base permitida incluía bosentan (dosis de mantenimiento estable de hasta 125 mg dos veces al día) y anticoagulantes crónicos, digoxina, diuréticos y oxígeno. Más de la mitad de los pacientes del estudio (53,3%) estaban recibiendo tratamiento concomitante con bosentan.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los 5 grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y habían sido diagnosticados con HAP que podía ser idiopática, asociada con enfermedades del colágeno, asociada con el uso de anorexígenos, asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada con un defecto atrio-septal, o asociada con una reparación quirúrgica realizada al menos 1 año antes de un shunt sistémico pulmonar congénito (por ejemplo un defecto del septo ventricular, ductus arterioso permeable). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (intervalo entre 14 y 90 años), siendo la mayoría de los pacientes de raza caucásica (80,5 %) y mujeres (78,3 %). Las etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) fueron predominantemente HAP idiopática (61,0 %) y asociada con enfermedades del colágeno (23,5 %). La mayoría de los pacientes tenían grado funcional tipificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) III (65,2 %) o II (32,1 %). El valor basal medio de la distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M) fue de 343,6 metros.

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en seis minutos (DR6M). Solo tadalafilo 40 mg alcanzó el nivel de significación definido por el protocolo, con un incremento de la mediana corregido con respecto a placebo, en la DR6M de 26 metros (p=0,0004; IC 95%: 9,5 , 44,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado)

(media 33 metros; IC 95 %: 15,2 , 50,3). La mejora en la distancia recorrida fue evidente desde las 8 semanas de tratamiento. Se observó una mejora significativa ($p < 0,01$), en la DR6M en la semana 12, cuando a los pacientes se les pidió que retrasaran la toma de los medicamentos en estudio con el fin de reflejar la concentración mínima de principio activo. Los resultados fueron generalmente consistentes en los subgrupos establecidos en función de edad, sexo, etiología de la HAP y valor basal del grado funcional de la OMS y DR6M. El incremento de la mediana en la DR6M corregido con respecto a placebo, fue de 17 metros ($p = 0,09$; IC 95 %: -7,1 , 43,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 23 metros; IC 95 %: -2,4 , 47,8) en aquellos pacientes que estaban recibiendo 40 mg de tadalafilo concomitantemente con bosentan ($n = 39$) y de 39 metros ($p < 0,01$, IC 95%: 13,0 , 66,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 44 metros; IC 95%: 19,7 , 69,0) en aquellos pacientes tratados únicamente con tadalafilo 40 mg ($n = 37$).

La proporción de pacientes con mejoras en la clasificación funcional de la OMS en la semana 16 fue similar en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg y en el grupo tratado con placebo (23 % frente a 21 %). La incidencia de empeoramiento clínico en la semana 16 en pacientes tratados con tadalafilo 40 mg (5 %; 4 de 79 pacientes) fue inferior que en el grupo tratado con placebo (16 %; 13 de 82 pacientes). Los cambios en la disnea según la escala de Borg fueron pequeños y no significativos, tanto en el grupo tratado con placebo como en el tratado con 40 mg de tadalafilo.

Además, se observaron mejoras en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg, en comparación con placebo, en los dominios funcionalidad física, situación física, dolor corporal, estado general de salud, vitalidad e interacción social de la escala SF-36. No se observaron mejoras en los dominios estado emocional y salud mental de la escala SF-36. Se observaron mejoras, comparadas con placebo, con tadalafilo 40 mg en las escalas EuroQol (EQ-5D) US y UK, en cuanto a movilidad, autonomía, actividades habituales, dolor/malestar, componentes de ansiedad/depresión, y en la escala visual analógica (EVA).

Se determinaron parámetros hemodinámicos cardiopulmonares en 93 pacientes. Tadalafilo 40 mg incrementó el gasto cardíaco (0,6 L/min) y redujo la presión arterial pulmonar (-4,3 mm Hg), así como la resistencia vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm⁵) en comparación con los valores basales ($p < 0,05$). Sin embargo, análisis *post hoc* demostraron que los cambios respecto a valores basales en los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares del grupo tratado con tadalafilo 40 mg no fueron significativamente distintos comparados con el grupo tratado con placebo.

Tratamiento a largo plazo

Se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo 357 pacientes del estudio controlado con placebo. De estos, 311 pacientes habían sido tratados con tadalafilo durante al menos 6 meses y 293 durante 1 año (mediana de la exposición 365 días; intervalo 2 a 415 días). Para aquellos pacientes para los que se dispone de datos, la tasa de supervivencia a 1 año es del 96,4 %. Además, la distancia recorrida a pie en 6 minutos y el status de clasificación funcional de la OMS parecieron estabilizados en aquellos pacientes tratados durante 1 año con tadalafilo.

La administración de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los estudios clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras ($< 0,1$ %).

Se realizaron tres estudios en varones para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos estudios se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de espermatozoides asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen

tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Población pediátrica

Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3 mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulación medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por mínimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Además, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los análisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una población pediátrica de DMD que recibía corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADCIRCA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en una mediana de tiempo de 4 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidas por la ingesta de alimentos, por lo que ADCIRCA puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 l en el estado estacionario, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h en el estado estacionario y la semivida terminal plasmática es 16 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/ No linealidad

En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada en individuos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observó un incremento en la

exposición inferior al proporcional. Durante la administración diaria de 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces la obtenida después de una dosis única.

Farmacocinética en la población

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en la administración oral en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos de edades comprendidas entre 19 y 45 años, tras una dosis de 10 mg. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue un 41 % superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

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

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos sobre la administración de dosis mayores de 10 mg a pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos tras una dosis de 10 mg. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Raza

Los estudios farmacocinéticos han incluido sujetos y pacientes de diferentes grupos étnicos, y no se han identificado diferencias en la exposición típica a tadalafilo. No se requiere un ajuste de la dosis.

Sexo

En mujeres y hombres sanos tras dosis únicas y dosis múltiples de tadalafilo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición. No se requiere un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el principio activo libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio tubular seminífero que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido recubierto con película

lactosa monohidrato
croscarmelosa sódica
hidroxipropilcelulosa
celulosa microcristalina
laurilsulfato de sodio
estearato de magnesio

Cubierta pelicular

lactosa monohidrato
hipromelosa
triacetina
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro amarillo (E172)
óxido de hierro rojo (E172)
talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/PE/PCTFE en envases con 28 y 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/005-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2008
Fecha de la última renovación: 1 de octubre de 2013

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
España.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO

UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/476/005-006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS
BLÍSTERS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun, Mar, Mie, Jue, Vie, Sab, Dom.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar ADCIRCA
3. Cómo tomar ADCIRCA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADCIRCA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADCIRCA y para qué se utiliza

ADCIRCA contiene el principio activo tadalafilo.

ADCIRCA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en adultos.

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que actúan ayudando a relajarse a los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de sus pulmones, mejorando el flujo de sangre en los pulmones. El resultado de esto es una mejor capacidad para realizar actividad física.

2. Qué necesita saber antes de tomar ADCIRCA

No tome ADCIRCA si usted:

- es alérgico a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes (ver sección 6).
- está tomando cualquier tipo de nitratos tales como el nitrito de amilo, que se administran para aliviar el “dolor en el pecho”. ADCIRCA puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico.
- ha presentado anteriormente pérdida de visión - una enfermedad descrita como “infarto del ojo” (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica - NAION).
- ha sufrido un ataque cardíaco en los últimos 3 meses.
- tiene tensión arterial baja.
- está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (es decir, tensión alta en los pulmones) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (es decir, tensión alta en los pulmones provocada por coágulos). Los inhibidores de la PDE5, como ADCIRCA, han mostrado que producen un incremento del efecto hipotensivo de este medicamento. Si está tomando riociguat o no está seguro consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ADCIRCA.

Antes de tomar los comprimidos, dígame a su médico si usted tiene:

- cualquier problema de corazón distinto a su hipertensión pulmonar
- problemas con su tensión arterial
- cualquier enfermedad hereditaria del ojo
- una anomalía de los glóbulos rojos (anemia falciforme)
- cáncer de médula ósea (mieloma múltiple)
- cáncer de las células sanguíneas (leucemia)
- cualquier deformación de su pene, o erecciones inesperadas e indeseadas que duren más de 4 horas
- un problema hepático grave
- un problema de riñón grave.

Si usted experimenta una disminución o pérdida súbita de su visión, contacte inmediatamente con su médico.

Se ha observado disminución o pérdida súbita de audición en algunos pacientes que toman tadalafilo. Aunque, no se sabe si el acontecimiento está directamente relacionado con tadalafilo, si experimenta disminución o pérdida súbita de audición, contacte de forma inmediata con su médico.

Niños y adolescentes

ADCIRCA no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Toma de ADCIRCA con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

NO tome estos comprimidos si está siendo tratado con nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por ADCIRCA o pueden afectar la forma correcta en que ADCIRCA funciona. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- bosentan (otro tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar)
- nitratos (para el dolor de pecho)
- alfa bloqueantes para tratar la hipertensión arterial o problemas de próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infecciones bacterianas)
- comprimidos de ketoconazol (para tratar infecciones por hongos)
- ritonavir (para el tratamiento del sida – VIH)
- comprimidos para el tratamiento de la disfunción eréctil (inhibidores de la PDE5)

Toma de ADCIRCA con alcohol

El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar ADCIRCA, evite el consumo excesivo de alcohol (por encima de 5 unidades de alcohol), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No tome ADCIRCA durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario y haya discutido sobre esto con su médico.

No dé el pecho mientras esté tomando estos comprimidos, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si se encuentra embarazada o en periodo de lactancia.

En perros tratados se observó una disminución en la producción de esperma por los testículos. Se ha observado en algunos hombres una reducción de esperma. Es poco probable que estos efectos produzcan una falta de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Se han comunicado casos de mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona a los medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

ADCIRCA contiene lactosa

Si conoce que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar ADCIRCA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ADCIRCA se presenta en forma de comprimidos de 20 mg. La **dosis habitual** es de 2 comprimidos de 20 mg tomados una vez al día. Debe tomar los dos comprimidos al mismo tiempo, uno detrás del otro. Si padece algún problema de hígado o riñón de carácter leve a moderado, su médico le puede aconsejar tomar solo un comprimido de 20 mg al día.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Si toma más ADCIRCA del que debe

Si usted o alguna otra persona toma más comprimidos de los que debiera, consulte con su médico o diríjase inmediatamente a un hospital, llevando el medicamento o el envase con usted. Puede experimentar cualquiera de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar ADCIRCA

Tome su dosis tan pronto como lo recuerde si está dentro de las 8 horas posteriores a la hora en que debería haberse tomado su dosis. NO tome una dosis doble para compensar la que ha olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con ADCIRCA

No deje de tomar sus comprimidos, a menos que le haya sido aconsejado por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ADCIRCA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:

- reacciones alérgicas, incluyendo erupciones en la piel (frecuente).
- dolor en el pecho- no use nitratos, sino busque ayuda médica inmediatamente (frecuente).
- priapismo, una erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar ADCIRCA (poco frecuente). Si usted sufre este tipo de erección, con una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- pérdida de visión repentina (frecuencia rara).

Los siguientes efectos adversos se han comunicado de forma muy frecuente en pacientes que toman ADCIRCA (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, enrojecimiento, congestión nasal y sinusal (nariz taponada), náuseas, indigestión (incluyendo dolor y malestar abdominal), dolores musculares, dolor de espalda y dolores en las extremidades (incluyendo malestar en las extremidades)

Otros efectos adversos que se han comunicado:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- visión borrosa, presión arterial baja, hemorragia nasal, vómitos, sangrado uterino incrementado o anormal, hinchazón de la cara, reflujo, migrañas, latidos irregulares del corazón y desvanecimiento.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- convulsiones, pérdida pasajera de la memoria, urticaria, sudoración excesiva, sangrado en el pene, presencia de sangre en el semen y/o en la orina, presión arterial alta, pulso acelerado, muerte súbita cardíaca y zumbido de oídos.

Los inhibidores de la PDE5 también son utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. Se han notificado raramente los siguientes efectos adversos:

- Disminución o pérdida parcial, temporal o permanente de la visión de uno o ambos ojos y reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara o de la garganta. Asimismo, se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Se han comunicado algunos efectos adversos en hombres que estaban tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estos efectos no han sido vistos durante los estudios clínicos para hipertensión arterial pulmonar, y por tanto se desconoce su frecuencia:

- hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, ataque de corazón y accidente cerebrovascular.

La mayoría de los hombres que comunicaron casos de pulso acelerado, latidos irregulares del corazón, ataque del corazón, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca, habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar tadalafilo. No es posible determinar si estos acontecimientos estuvieron directamente relacionados con tadalafilo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADCIRCA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de “CAD” y “EXP” respectivamente. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADCIRCA

- El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.
Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADCIRCA 20 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color naranja. Tienen forma de almendra y están marcados con “4467” en una cara.

ADCIRCA 20 mg está disponible en envases de blísters con 28 o 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 50

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.