

*Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo*

Tadalafil Devatis

Composizione

Principi attivi

Tadalafil

Sostanze ausiliarie

Lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica (E 468), sodio laurilsolfato, idrossipropilcellulosa (E 463), cellulosa microcristallina, magnesio stearato,

rivestimento: lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), triacetina, talco.

Tenore totale di sodio: max. 0,178 mg (Tadalafil Devatis 5 mg), 0,355 mg (Tadalafil Devatis 10 mg) o 0,710 mg (Tadalafil Devatis 20 mg).

Tenore totale di lattosio: 63,15 mg (Tadalafil Devatis 5 mg), 126,3 mg (Tadalafil Devatis 10 mg) o 252,6 mg (Tadalafil Devatis 20 mg).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film da 5 mg, 10 mg e 20 mg.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Disfunzione erettile

È necessaria la stimolazione sessuale affinché Tadalafil Devatis possa essere efficace.

Trattamento dei sintomi funzionali dell'iperplasia prostatica benigna.

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

Posologia/impiego

Impiego negli uomini adulti

Tadalafil Devatis non può essere assunto più di una volta al giorno. Il medicamento può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Disfunzione erettile

Compresse rivestite con film da 10 e 20 mg:

Tadalafil Devatis compresse rivestite con film 10 e 20 mg è indicato per essere assunto al bisogno prima di una prevista attività sessuale.

La dose raccomandata è di 10 mg da assumere solo prima di una prevista attività sessuale. Tadalafil Devatis può essere assunto da 30 minuti a 36 ore prima dell'attività sessuale.

Nei pazienti in cui una dose di Tadalafil Devatis 10 mg non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. La finestra temporale ottimale e la dose ottimale devono essere stabilite singolarmente.

La dose massima è di 20 mg al giorno. È sconsigliata l'assunzione quotidiana di 10 e 20 mg per un periodo prolungato.

Il medicamento deve essere assunto indipendentemente dai pasti.

Compresse rivestite con film da 5 mg:

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di Tadalafil Devatis (ad esempio, almeno due volte a settimana), può essere considerato adatto uno schema di somministrazione giornaliero con i due dosaggi più bassi di Tadalafil Devatis, in base alle preferenze del paziente e al giudizio del medico. In questi pazienti la dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. Questo schema posologico non può essere attuato con Tadalafil Devatis. La raccomandazione posologica deve essere applicata utilizzando altri preparati contenenti tadalafil autorizzati e disponibili in Svizzera. In caso di efficacia insufficiente, la dose massima può essere incrementata a 5 mg al giorno.

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

L'esperienza dello schema di somministrazione giornaliero è finora limitata a un anno.

Iperplasia prostatica benigna

Compresse rivestite con film da 5 mg:

La dose raccomandata è di 5 mg una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. Nei pazienti che manifestano effetti indesiderati intollerabili può essere presa in considerazione una riduzione della dose a 2,5 mg*. In caso di impiego giornaliero non deve essere superata una dose massima di 5 mg.

Nei pazienti che lamentano sia un'iperplasia prostatica benigna sia una disfunzione erettile e che vengono trattati con tadalafil 5 mg/giorno, è esclusa la somministrazione supplementare di tadalafil al bisogno.

* Questo schema posologico da 2,5 mg non può essere attuato con Tadalafil Devatis. La raccomandazione posologica deve essere applicata utilizzando altri preparati contenenti tadalafil autorizzati e disponibili in Svizzera.

Istruzioni posologiche speciali

Bambini e adolescenti

Tadalafil Devatis non deve essere assunto da persone di età inferiore ai 18 anni.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose. Un aumento della dose a 20 mg può essere effettuato solo con cautela. L'esperienza con pazienti di età superiore a 75 anni è molto limitata.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Nei pazienti con lievi disturbi della funzionalità renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Un aumento della dose a 20 mg può essere effettuato solo con cautela. Per i pazienti con disturbi della funzionalità renale da moderati a gravi, la massima dose raccomandata è 10 mg (vedere «Farmacocinetica» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

L'impiego giornaliero di tadalafil (2,5 o 5 mg) non è raccomandato nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Tadalafil Devatis non deve essere utilizzato in presenza di un'insufficienza epatica grave (cfr. «Controindicazioni»). Nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica da lievi a moderati (Child Pugh A e B), la dose raccomandata per il trattamento della disfunzione erettile è di Tadalafil Devatis 10 mg al bisogno.

L'uso giornaliero di Tadalafil Devatis per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna non è stato esaminato nei pazienti con disturbi della funzionalità epatica. L'impiego giornaliero è pertanto sconsigliato nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

Controindicazioni

Tadalafil Devatis non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità nota al tadalafil o a una delle sostanze ausiliarie.

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati e/o di altri donatori di NO. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e/o di altri donatori di NO e di tadalafil sulla via monossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di Tadalafil Devatis nei pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere «Controindicazioni»). È parimenti controindicata una co-medicazione con molsidomina.

I pazienti devono essere informati in modo chiaro e trasparente anche sul fatto che in nessun caso devono impiegare nitrati acquistati illegalmente, i cosiddetti «popper» (nitrito di amile), o altri nitrati durante il trattamento con Tadalafil Devatis.

Tadalafil Devatis non deve essere co-somministrato con stimolanti della guanilato-ciclasasi (come ad es. riociguat) perché potrebbe indurre un effetto ipotensivo additivo.

Tadalafil Devatis è controindicato in presenza di gravi disturbi della funzionalità epatica (Child-Pugh C).

L'attività sessuale rappresenta un potenziale rischio nei pazienti con malattia cardiovascolare preesistente. Tadalafil Devatis è pertanto sconsigliato negli uomini che soffrono di una patologia cardiaca grave e per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici:

- · pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni
- · pazienti con angina pectoris instabile o che hanno avuto episodi di angina pectoris durante un rapporto sessuale
- · pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II o superiore) negli ultimi 6 mesi
- · pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (<90/50 mm Hg) o ipotensione non controllata
- · pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi

Tadalafil è controindicato nei pazienti con perdita della vista in un occhio dovuta a neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che tale evento sia associato o meno a una precedente esposizione a un inibitore della PDE5 (vedere: «Avvertenze e misure precauzionali»).

Tadalafil è controindicato nei pazienti con patologie ereditarie degenerative della retina (ad es. retinite pigmentosa).

Avvertenze e misure precauzionali

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato previa un'adeguata diagnosi medica.

Prima dell'inizio del trattamento di un'iperplasia prostatica benigna con tadalafil, occorrerà procedere a una diagnosi differenziale volta ad escludere altre cause della patologia, segnatamente un carcinoma prostatico. Prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento, occorrerà procedere a un'esplorazione rettale digitale ed eventualmente a un dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA).

Effetti cardiovascolari

Poiché l'attività sessuale comporta un certo rischio cardiaco, prima di iniziare qualsiasi trattamento della disfunzione erettile il medico deve valutare la condizione cardiovascolare del paziente.

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

Il paziente deve essere avvertito di astenersi da ulteriore attività sessuale e di informare il proprio medico qualora insorgano dolori toracici nel corso dell'attività sessuale.

Tadalafil presenta proprietà vasodilatatrici che provocano una lieve e passeggera diminuzione della pressione sanguigna (vedere «Proprietà/Effetti») potenziando di conseguenza l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere «Controindicazioni»).

Gli stimolanti della guanilato-ciclastasi (come il riociguat) inducono, come gli inibitori della PDE5, variazioni del GMP ciclico intracellulare. Pur agendo con diversi meccanismi d'azione, entrambe le classi di sostanze esercitano un effetto vasodilatatore. Quando, per effetto dell'associazione di questi due principi attivi, sale il tasso di GMP ciclico, è prevedibile un effetto additivo sulla pressione sanguigna sistemica con aumento del rischio di un'ipotensione sintomatica (vedere anche «Interazioni»). Pertanto, Tadalafil Devatis non deve essere impiegato unitamente a stimolanti della guanilato-ciclastasi (vedere «Controindicazioni»).

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

Disturbi della funzionalità epatica

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

La somministrazione una volta al giorno di tadalafil non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica ed è sconsigliata in presenza di insufficienza epatica grave. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

Insufficienza renale

Esistono dati clinici limitati sulla tollerabilità di tadalafil nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min.).

A causa dell'aumentata biodisponibilità (AUC) di tadalafil, dell'esperienza clinica limitata e dell'impossibilità di aumentare la clearance con la dialisi, la somministrazione quotidiana di Tadalafil Devatis non è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale grave.

Rischi oculari

Un ampio studio epidemiologico ha evidenziato un rischio aumentato di distacco della retina in caso di somministrazione regolare di inibitori della PDE5.

Due ampi studi epidemiologici (con disegno case-crossover) hanno indagato il rischio di NAION in pazienti che al bisogno utilizzavano inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil o vardenafil) entro 5 emivite dalla loro assunzione. In entrambi gli studi il rischio è raddoppiato in questo intervallo di tempo (corrispondente a 4 giorni scarsi per tadalafil). Anche nella sorveglianza post-marketing di tadalafil sono stati segnalati casi di NAION.

Una NAION è un evento raro. Nella popolazione generale la sua frequenza negli uomini di età ≥ 50 anni è stimata in 2,5 – 11,8 casi ogni 100 000 uomini all'anno. In base alle stime dello studio suddetto, negli uomini che assumono settimanalmente un inibitore della PDE5 per il trattamento di una disfunzione erettile occorre attendersi 3 ulteriori casi ogni 100'000 uomini all'anno.

Una NAION è associata a un calo della vista, che in alcuni casi può evolvere in una perdita permanente della capacità visiva. Pertanto, nella valutazione del rapporto rischi-benefici occorre tenere presente la possibilità di una NAION, in particolare in pazienti che presentano ulteriori fattori di rischio per una NAION, inclusi età superiore ai 50 anni, ipertensione arteriosa, diabete, iperlipidemia, fumo e angiopatie coronariche nonché un basso rapporto cup/disc («crowded disc»). Qualora insorgano disturbi della vista, nella diagnosi differenziale occorrerà considerare l'eventualità di una NAION.

Il paziente deve essere avvertito che, in caso di improvvisa perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, deve interrompere immediatamente l'assunzione di tutti gli inibitori della PDE5, compreso il Tadalafil Devatis, e rivolgersi a un medico. I medici devono anche spiegare ai loro pazienti che le persone con un occhio già interessato da NAION presentano un rischio maggiore di NAION.

Diminuzione dell'udito

Una improvvisa ipoacusia o sordità, eventualmente accompagnata da tinnito, è stata riportata in associazione all'impiego di inibitori della PDE5. Raccomandare al paziente di interrompere l'assunzione di tadalafil nel caso di improvvisa ipoacusia o sordità e consultare immediatamente un medico.

Interazioni con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di Tadalafil Devatis a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo e eritromicina) in quanto è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) a tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere «Interazioni»).

Priapismo

Nel caso di utilizzo di inibitori del PDE5 sono stati segnalati casi di priapismo. Ai pazienti che hanno erezioni con durata superiore a 4 ore si consiglia di cercare assistenza medica. Se il priapismo non

viene trattato immediatamente, possono verificarsi danni al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

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

Altre misure precauzionali

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri metodi di trattamento della disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, non è raccomandato il ricorso a tali associazioni.

Non è noto se Tadalafil Devatis sia efficace nei pazienti con lesioni del midollo spinale o altre patologie neurologiche.

Tadalafil Devatis contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicamento.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

Interazioni

Come illustrato di seguito, sono stati eseguiti studi di interazione con tadalafil 10 mg e/o 20 mg. Per quanto riguarda questi studi in cui è stato utilizzato il solo dosaggio di tadalafil 10 mg, non è possibile escludere del tutto interazioni clinicamente rilevanti a più alti dosaggi.

Interazioni farmacocinetiche

Influsso di altre sostanze sulla farmacocinetica del tadalafil

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4

Alla dose di 200 mg l'inibitore selettivo del CYP3A4 ketoconazolo, ha aumentato di due volte l'esposizione (AUC) e del 15% la C_{max} di tadalafil. Alla dose di 400 mg ketoconazolo ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la C_{max} di tadalafil.

Ritonavir ha aumentato di due volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la C_{max} del tadalafil.

Altri inibitori della proteasi, come saquinavir, e inibitori da moderati a forti del CYP3A4, come eritromicina, claritromicina, itraconazolo o succo di pompelmo, devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino anche le concentrazioni plasmatiche di tadalafil.

Se Tadalafil Devatis viene assunto assieme ad inibitori del CYP3A4, la dose massima è di 1 x 2,5mg* se assunto una volta al giorno, mentre in caso di utilizzo al bisogno la dose massima è di 10 mg.

*Questo schema posologico da 2,5 mg non può essere attuato con Tadalafil Devatis. La raccomandazione posologica deve essere applicata utilizzando altri preparati contenenti tadalafil autorizzati e disponibili in Svizzera.

Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante con rifampicina, un induttore del CYP3A4, ha ridotto l'esposizione (AUC) di tadalafil dell'88%. È prevedibile che la somministrazione concomitante con altri induttori del CYP3A4 riduca anche i livelli plasmatici di tadalafil.

Medicinali che influiscono sul pH gastrico

La somministrazione concomitante di un antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) e tadalafil non ha influito sulla biodisponibilità (AUC) di tadalafil.

L'aumento del pH gastrico indotto dalla somministrazione di nizatidina, un antagonista H₂, non incide in misura significativa sulla farmacocinetica di tadalafil.

Influsso del tadalafil sulla farmacocinetica di altre sostanze

Tadalafil non è né un inibitore né un induttore di CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP2C9. Non sono pertanto prevedibili effetti sulla clearance di medicinali metabolizzati da tali isoenzimi CYP. Tadalafil non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica o farmacodinamica della teofillina, un substrato del CYP1A2.

Anticoagulanti

Tadalafil non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione (AUC) a S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né alcun effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte da warfarin. Non sono disponibili dati su acenocoumarolo e fenoprofumone.

Alcool

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08%) non sono state alterate dalla somministrazione di tadalafil (10 o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni di tadalafil 3 ore dopo la somministrazione insieme ad alcool.

Interazioni farmacodinamiche

Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil (5 mg, 10 mg e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati e di altri donatori di NO. La somministrazione di Tadalafil Devatis è pertanto controindicata nei pazienti che assumono nitrati organici in qualsiasi forma o altri donatori di NO (vedere «Controindicazioni»).

In uno studio clinico, 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina per via sublinguale in tempi diversi dopo l'ultima dose di tadalafil.

Quando l'assunzione sublinguale di nitroglicerina è avvenuta entro 24 ore dall'assunzione di tadalafil, è stato osservato un potenziamento dell'effetto ipotensivo. Questa interazione non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dall'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto Tadalafil Devatis, e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto di vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dall'ultima dose di Tadalafil Devatis 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.

Stimolatori della guanilato-ciclasasi

In modelli animali è stato osservato un effetto additivo sulla pressione arteriosa quando riociguat, uno stimolatore della guanilato-ciclasasi, è stato associato a inibitori della PDE5 (sildenafil e vardenafil). In alcuni casi, a dosi superiori sono emersi effetti sovradditivi sulla pressione arteriosa sistemica. È prevedibile un'interazione comparabile anche con tadalafil. Pertanto, Tadalafil Devatis non deve essere impiegato unitamente a stimolanti della guanilato-ciclasasi (vedere «Controindicazioni»).

Anti-ipertensivi

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale di tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di sostanze di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i betabloccanti (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Tadalafil in dosi fino a 10 mg non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi di sostanze. Tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a quattro classi di antipertensivi. Ciò nonostante, i pazienti trattati con antipertensivi devono essere informati del fatto che Tadalafil Devatis può aumentare il loro effetto ipotensivo.

Alfa-bloccanti

In un altro studio è stato esaminato l'influsso di tadalafil (20 mg come singola dose e 5 mg come dose giornaliera) sull'effetto ipotensivo dell'alfa-bloccante doxazosina (4 e 8 mg al giorno). La somministrazione concomitante di tadalafil ha potenziato l'effetto ipotensivo di doxazosina. Quest'effetto si mantiene per almeno 12 ore e può essere accompagnato da sintomi clinici (come ad es. sincope) (cfr. «Avvertenze/Misure precauzionali»).

In un numero limitato di volontari sani è stata esaminata anche l'interazione di tadalafil con alfuzosina e tamsulosina, alfa-bloccanti α 1-selettivi. In questo caso non è stato riportato alcun effetto clinicamente rilevante di tadalafil sulle alterazioni della pressione sanguigna causate da alfuzosina o tamsulosina.

Si raccomanda comunque cautela quanto tadalafil viene usato in pazienti trattati con alfa-bloccanti, in particolare nei pazienti anziani. Il trattamento deve essere iniziato al dosaggio minimo e aggiustato progressivamente.

Altro

Tadalafil non influisce sul tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

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

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1000 mg/kg/die di tadalafil.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Nonostante negli studi clinici siano stati riportati episodi di capogiro con frequenza analoga durante la somministrazione di placebo e di tadalafil, i pazienti dovrebbero sapere come reagiscono a Tadalafil Devatis prima di mettersi alla guida di un veicolo o di utilizzare un macchinario.

Effetti indesiderati

Di seguito si riportano gli effetti indesiderati di tadalafil osservati in studi clinici controllati con placebo nelle indicazioni di disfunzione erettile (DE) e/o iperplasia prostatica benigna (IPB) (in totale circa 8000 pazienti trattati con tadalafil contro circa 4000 pazienti trattati con placebo) o dopo la sua introduzione in commercio. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati con maggior frequenza ai dosaggi più elevati. Inoltre, i due effetti indesiderati più frequenti, ossia cefalea e dispepsia, sono stati osservati negli studi sulla DE con un'incidenza sensibilmente più elevata rispetto agli studi sulla IPB (vedere sotto).

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici in cui tadalafil è stato utilizzato al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, è stata osservata la comparsa di diarrea con frequenza maggiore nei pazienti ≥ 65 rispetto ai pazienti più giovani. Inoltre, il profilo di sicurezza nei pazienti più anziani non si è discostato in misura rilevante da quello riscontrato negli utilizzatori più giovani. Tuttavia, per i pazienti > 75 anni sono disponibili solo dati limitati.

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione:

«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).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni da ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Non comune: capogiri

Raro: amnesia transitoria

Non noto: emicrania, convulsioni

Patologie dell'occhio

Non comune: dolore oculare, visione offuscata

Raro: gonfiore delle palpebre, iperemia congiuntivale, alterazione del campo visivo

Non noto: neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), occlusione vascolare retinica (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Con l'impiego di inibitori della PDE5 come tadalafil sono stati segnalati casi di ipoacusia improvvisa mono o bilaterale fino alla sordità completa (irreversibile), talvolta associata a tinnito e/o vertigini. Non è chiaro se ciò sia direttamente correlato all'impiego di inibitori della PDE5.

Patologie cardiache

Non comune: palpitazioni, tachicardia

Raro: infarto del miocardio

Non noto: angina pectoris instabile, aritmie ventricolari, morte cardiaca improvvisa

Patologie vascolari

Comune: vampate di calore

Non comune: ipotensione (riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali ipertensivi), ipertensione

Raro: sincope, attacchi ischemici transitori, ictus (la maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: congestione nasale

Non comune: epistassi, dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: dispepsia

Non comune: dolore addominale, nausea, vomito, malattia da reflusso gastroesofageo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash

Raro: orticaria, iperidrosi

Non noto: dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia, mal di schiena, dolore alle estremità

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: erezioni prolungate

Raro: priapismo.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: affaticamento, dolore toracico, edema periferico

Non noto: edema facciale

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.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito

www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani. Ai pazienti sono stati somministrate dosi fino a 100 mg al giorno per diversi giorni. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le consuete misure standard di supporto.

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

Proprietà/effetti

Codice ATC

G04BE08

Meccanismo d'azione

Tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, della prostata e della vescica, nella muscolatura liscia vascolare e viscerale, nei muscoli scheletrici, nei polmoni, nei reni, nel cervelletto, nelle piastrine e nel pancreas. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi, in particolare rispetto alle PDE agenti nel sistema cardiocircolatorio:

- ·è più di 10'000 volte più potente che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa più elevata selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca;
- ·è più di 10'000 volte più potente che per la PDE1, PDE2, PDE4, PDE7 (enzimi presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nei leucociti del fegato, nel muscolo scheletrico e in altri organi);
- ·è più di 9000 volte più potente che per la PDE8, PDE9, PDE10;
- ·è circa 700 volte più potente che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione;
- ·è 14 volte più potente che per la PDE11.

Attraverso l'inibizione della PDE5 e al rilascio locale di ossido di azoto (NO) determinato dalla stimolazione sessuale, tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Ciò determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nei corpi cavernosi, producendo così un'erezione. Tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

Gli effetti inibitori della PDE5 sulla concentrazione di cGMP sono stati osservati anche nella muscolatura liscia della prostata, della vescica e della loro alimentazione vascolare. Il rilassamento vascolare che ne risulta aumenta il flusso sanguigno.

Farmacodinamica

Farmacodinamica di sicurezza

In uno studio cross-over in cieco, effettuato su 23 pazienti affetti da cardiopatia coronarica stabile e comprovata ischemia da sforzo, è stato valutato il tempo trascorso fino all'insorgenza di un'ischemia da sforzo tramite pedana mobile. La differenza media fra tadalafil (10 mg) e placebo è risultata di 3 secondi e quindi non significativa.

In un ulteriore studio in doppio cieco controllato con placebo e disegno cross-over su 7 pazienti affetti da coronaropatia è stato valutato l'influsso di tadalafil (20 mg) sull'irrorazione del miocardio mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) sia a riposo che sotto stress farmacologico da dobutamina. Tadalafil non ha avuto alcun effetto significativo sulla perfusione del miocardio.

Non sono stati rilevati effetti sull'acuità visiva, sulla reazione pupillare, sulla pressione intraoculare né sull'elettroretinogramma. Nel corso di tutti gli studi clinici, le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (<0,1%). Nessuna compromissione della distinzione fra i colori (blu/verde) è stata rilevata con il Farnsworth Munsell 100-hue test.

Successivamente a un'assunzione quotidiana di 10 o 20 mg di tadalafil per 6 mesi non sono state rilevate alterazioni clinicamente rilevanti nella concentrazione, nella conta, nella morfologia o nella motilità spermatica.

Sono stati condotti tre studi clinici allo scopo di valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg (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. Non è stata osservata alcuna variazione della motilità o della morfologia spermatica né è stato osservato alcun influsso sulla concentrazione di FSH (ormone follicolo-stimolante).

Efficacia clinica

Disfunzione erettile

Tadalafil è stato valutato a dosi da 2 a 100 mg in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3250 pazienti, includendo pazienti con disfunzione erettile di diversa gravità e diversa eziologia. L'età dei pazienti, di diverse etnie, era compresa fra 21 e 86 anni. La maggior parte dei pazienti riferiva di essere affetta da disfunzione erettile da almeno un 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 il placebo. La superiorità rispetto al placebo si è manifestata indipendentemente dal grado di severità della disfunzione erettile (gravità lieve: 86% rispetto al 45%; gravità moderata: 83% rispetto al 42%; gravità elevata: 72% rispetto al 19%). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti trattati con il tadalafil il 75% dei tentativi di rapporto sessuale sono stati ad esito positivo rispetto al 32% con il placebo.

L'assunzione giornaliera di tadalafil è stata analizzata in 4 studi clinici con dosaggi di 2,5 mg, 5 mg e 10 mg in un totale di 1070 pazienti di età compresa fra 21 e 82 anni con disfunzione erettile di diversa eziologia e diverso grado di severità (fra cui 1 studio su pazienti diabetici).

Gli studi includevano sia pazienti naive al trattamento sia pazienti che avevano in precedenza già risposto all'impiego di inibitori della PDE5 al bisogno. Nei tre studi condotti su pazienti non diabetici (n = 772) la percentuale media di tentativi riusciti di rapporti sessuali per paziente è stata del 50% con tadalafil 2,5 mg, del 65% con tadalafil 5 mg e del 39% con placebo.

Nello studio condotto su pazienti con disfunzione erettile dovuta a diabete mellito (n = 298) i relativi tassi di risposta sono stati del 46% con tadalafil 2,5 mg, 41% con tadalafil 5 mg e 28% con placebo.

Iperplasia prostatica benigna

L'efficacia di tadalafil è stata esaminata in 4 studi multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su uomini con sintomi di un'iperplasia prostatica benigna per una durata della terapia di 12 settimane ciascuno. Sono stati inclusi oltre 1500 pazienti di diversa età (da 45 a 92 anni).

Tadalafil ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa in tutti e 4 gli studi all'endpoint primario «miglioramento del punteggio totale IPSS» (IPSS = International Prostate Symptom Score) con un dosaggio di 5 mg/giorno, e in uno studio anche con un dosaggio di 2,5 mg/giorno. Con 5 mg di tadalafil (n = 742) l'IPSS si è ridotto rispetto al valore basale in media di 4,8-6,3 punti, con 2,5 mg di tadalafil (n = 207) di 3,8-4,6 punti e con placebo (n = 735) di 2,2-4,2 punti. La differenza media del trattamento rispetto al placebo è stata di 1,9-2,6 punti per la dose da 5 mg e di 0,8-1,6 punti per la dose da 2,5 mg. Per l'endpoint secondario chiave, il BII-Score (BII - Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index), è stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo solo per il tadalafil da 5 mg ($p < 0,001$), ma non per la dose da 2,5 mg. In termini numerici, tuttavia, anche la dose da 2,5 mg è risultata migliore del placebo.

Uno di questi studi ha esaminato il miglioramento della disfunzione erettile e dei sintomi di una iperplasia prostatica benigna in pazienti affetti da entrambe le patologie. I miglioramenti nel dominio EF dell'IIEF (dominio della funzione erettile dell'International Index of Erectile Function) e nel punteggio totale IPSS in questo studio sono stati di 6,5 e -6,1 con tadalafil 5 mg, nonché di 5,2 e -4,6 con tadalafil 2,5 mg rispetto a 1,8 e -3,8 con placebo. Il tasso medio di tentativi di rapporti sessuali riusciti per persona è stato di 71,9% con tadalafil 5 mg e di 64,0% con tadalafil 2,5 mg rispetto al 48,3% con placebo.

Nello studio di estensione in aperto, in cui i pazienti hanno ricevuto tadalafil 5 mg/giorno per un periodo fino a un anno dopo la fase di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, è stato mantenuto per oltre un anno il miglioramento del punteggio totale IPSS ottenuto con tadalafil fino alla settimana 12 con il trattamento in doppio cieco.

Farmacocinetica

Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale (T_{max} circa 2 ore). La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata. Uno studio con somministrazione orale di tadalafil marcato radioattivamente in soluzione di polietilenglicole a soggetti maschi sani ha rilevato un assorbimento sistemico medio di tadalafil e/o dei suoi metaboliti dell'81% (CV 24%, Coefficient of variation). La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil non sono influenzate dall'assunzione contemporanea di cibo. Il momento della somministrazione (mattina o sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 2,5 e 20 mg, tadalafil presenta nei soggetti sani una cinetica di assorbimento lineare. In caso di assunzione giornaliera, lo stato stazionario viene raggiunto entro 5 giorni, mentre il fattore di accumulo è di 1,6.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l; ciò indica che tadalafil si distribuisce nei tessuti. Il 94% di tadalafil si lega alle proteine plasmatiche.

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

Metabolismo

Tadalafil è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. 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) e in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Pazienti anziani

Dopo somministrazione orale i soggetti sani anziani (65 anni o più) hanno avuto una clearance di tadalafil inferiore, il che ha determinato un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni.

Disturbi della funzionalità renale

In studi di farmacologia clinica in cui sono state utilizzate singole dosi di tadalafil (5-20 mg), l'esposizione (AUC) a tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con compromissione 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. La C_{max} è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

Disturbi della funzionalità epatica

L'esposizione (AUC) di una dose singola di tadalafil non è diversa in misura clinicamente significativa fra i pazienti che presentano un'insufficienza epatica da lieve a moderata (Child Pugh, classi A e B) e i soggetti sani. Non sono disponibili dati sull'impiego di dosi > 10 mg di tadalafil né sull'assunzione giornaliera di dosi da 2,5 o 5 mg in pazienti con disturbi della funzionalità epatica (vedere anche «Controindicazioni»).

Dati preclinici

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

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. Nei cani cui era stato somministrato quotidianamente tadalafil in dosi da 25 mg/kg/giorno e più, sono state osservate alterazioni nell'epitelio del tubulo seminifero, che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi.

Teratogenicità, embriotossicità e fetotossicità

Nei ratti o topi che hanno ricevuto giornalmente fino a 1000 mg/kg di tadalafil non ci sono state indicazioni di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30 °C

Tenere fuori dalla portata dei bambini

Numero dell'omologazione

70000 (Swissmedic)

Confezioni

Compresse rivestite con film da 5 mg: 28 e 84 [B]

Compresse rivestite con film da 10 mg: 4 e 12 [B]

Compresse rivestite con film da 20 mg: 4, 12 e 24 [B]

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Novembre 2025