ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 2,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 87 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos laranja/amarelos claros, em forma de amêndoa de 8,58 mm por 5,23 mm, marcados com “C 2 ½” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

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

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização pela mulher.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Homens adultos

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Homens com compromisso renal

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

Homens com compromisso hepático

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

Homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

População pediátrica

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

Modo de administração

Administração oral

Tadalafil Lilly está disponível em comprimidos revestidos por película de 2,5; 5, 10 e 20 mg.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses

- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (< 90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

Tadalafil Lilly está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da Fosfodiesterase-5 (PDE5) (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do tratamento com Tadalafil Lilly

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

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

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

Cardiovasculares

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

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

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

Visuais

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (*Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de Tadalafil Lilly e de outros inibidores da PDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafil. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da PDE5. Como isso poderá ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil,

o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual deve parar de tomar Tadalafil Lilly e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Diminuição ou perda súbita de audição

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

Compromisso renal e hepático

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

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de Tadalafil Lilly em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária de Tadalafil Lilly uma vez por dia não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever Tadalafil Lilly, deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

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

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

Utilização com inibidores do CYP3A4

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

Tadalafil Lilly e outros tratamentos para a disfunção erétil

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

Inibidores do citocromo P450

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

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

Transportadores

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

Indutores do citocromo P450

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

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

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

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

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

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo, deve haver precaução quando se utilizar

tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensores. Foram estudadas as classes *major* dos medicamentos anti-hipertensores, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, exceto nos estudos com recetores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de anti-hipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos anti-hipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicamentos anti-hipertensores concomitantes, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com exceção dos bloqueadores alfa – ver acima) é, geralmente, menos pronunciada e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, não mostraram diferença nos acontecimentos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicamentos anti-hipertensores. No entanto, deverá ser dado aos doentes aconselhamento clínico adequado, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicamentos anti-hipertensores.

Riociguat

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

Inibidores da 5-alfa-redutase

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

Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

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

Etinilestradiol e terbutalina

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

Álcool

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

administração do álcool). Tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40 % de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, em alguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

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

Substratos do CYP2C9 (ex. R-varfarina)

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

Ácido acetilsalicílico

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

Antidiabéticos

Não foram efetuados estudos específicos de interação com medicamentos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização por mulheres.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

Foram observados efeitos em cães, que podem indicar alterações da fertilidade. Dois estudos clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável em humanos, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma em alguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em estudos clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8022 doentes a tomar Tadalafil Lilly e 4422 doentes a tomar placebo) no tratamento da disfunção erétil "a pedido" e uma vez por dia e no tratamento da hiperplasia benigna da próstata uma vez por dia.

Convenção sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Reações de Hipersensibilidade	Angioedema ²	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Cefaleias	Tonturas	Acidente vascular cerebral ¹ (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca ² Convulsões ² Amnésia transitória	
<i>Afeções oculares</i>			Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho,	Defeito do campo visual Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva Neuropatia ótica	Coriorretinopatia serosa central

				isquémica anterior não arterítica (NAION) ² , Oclusão vascular da retina ² .	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			Acufenos	Surdez súbita	
<i>Cardiopatias¹</i>			Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina instável ² , Arritmia ventricular ²	
<i>Vasculopatias</i>		Rubor	Hipotensão, ³ Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Congestão nasal	Dispneia, Epistaxis		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Dispepsia	Dor abdominal, Vômitos, Náuseas, Refluxo gastresofágico		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			Erupção cutânea	Urticária, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Hiper-hidrose (sudorese excessiva)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Lombalgia Mialgia, dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Hematúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Ereção prolongada	Priapismo, Hemorragia peniana, Hematoespermi a	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			Dor torácica ¹ , Edema periférico, Fadiga	Edema facial ² , Morte súbita cardíaca ^{1,2}	

(1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4).

(2) Reações adversas notificadas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos controlados com placebo.

(3) Mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar medicamentos anti-hipertensores.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Outras populações especiais

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE08.

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da PDE5. A PDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para as enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, as quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à PDE5 sobre a

PDE3 é importante porque a PDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda > 10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteroide

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tadalafil Lilly em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da disfunção erétil. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semivida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis.

Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Insuficiência Renal

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

Insuficiência hepática

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

Doentes diabéticos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada,
Croscarmelose sódica,
Hidroxipropilcelulose,
Celulose microcristalina,
Laurilsulfato de sódio,
Estearato de magnésio.

Película de revestimento

Lactose mono-hidratada,
Hipromelose,
Triacetina,
Dióxido de titânio (E171),
Óxido de ferro amarelo (E172),
Óxido de ferro vermelho (E172),
Talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/PVC em caixas de 28 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1177/001

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

Data da primeira autorização: 22 março 2017

Data da última renovação: 12 novembro 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 121 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa de 9,59 mm por 5,85 mm, marcados com “C 5” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

Para que tadalafil seja eficaz, no tratamento da disfunção erétil, é necessário que haja estimulação sexual.

Tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata em homens adultos.

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização pela mulher.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Disfunção erétil em homens adultos

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

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

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

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

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

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

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

Hiperplasia benigna da próstata em homens adultos

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

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

Populações especiais

Homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Homens com compromisso renal

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

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

Homens com compromisso hepático

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

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

Homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

População pediátrica

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

Modo de administração

Administração oral.

Tadalafil Lilly está disponível em comprimidos revestidos por película de 2,5; 5, 10 e 20 mg.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

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

Tadalafil Lilly está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NAION*), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da Fosfodiesterase-5 (PDE5) (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do tratamento com Tadalafil Lilly

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

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

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

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

Cardiovasculares

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

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

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

Visuais

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (*Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de Tadalafil Lilly e de outros inibidores da PDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafil. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da PDE5. Como isso poderá ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual deve parar de tomar Tadalafil Lilly e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Diminuição ou perda súbita de audição

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

Compromisso renal e hepático

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

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

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

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

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

Utilização com inibidores do CYP3A4

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

Tadalafíl Lilly e outros tratamentos para a disfunção eréctil

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafíl

Inibidores do citocromo P450

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

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

Transportadores

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

Indutores do citocromo P450

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

eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

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

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

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

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

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensores. Foram estudadas as classes *major* de medicamentos anti-hipertensores, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, exceto nos estudos com recetores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de anti-hipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos anti-hipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicamentos anti-hipertensores concomitantes, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com exceção dos bloqueadores alfa – ver acima) é, geralmente menos pronunciado e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, não mostraram diferença nos acontecimentos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicamentos anti-hipertensores. No entanto, deverá ser dado aos doentes aconselhamento clínico adequado, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicamentos anti-hipertensores.

Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável

com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da 5-alfa-redutase

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

Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

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

Etinilestradiol e terbutalina

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

Álcool

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

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

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

Substratos do CYP2C9 (ex. R-varfarina)

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

Ácido acetilsalicílico

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

Antidiabéticos

Não foram efetuados estudos específicos de interação com medicamentos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização por mulheres.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

Foram observados em cães, efeitos que podem indicar alterações da fertilidade. Dois estudos clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável em humanos, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma em alguns homens (ver secções 5.1 e 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes a tomar Tadalafil Lilly no tratamento da disfunção erétil ou da hiperplasia benigna da próstata foram cefaleias, dispepsia, dores nas costas e mialgia, nas quais as incidências aumentaram com o aumento da dose de Tadalafil Lilly. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com Tadalafil Lilly na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em estudos clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8022 doentes a tomar Tadalafil Lilly e 4422 doentes a tomar placebo) no tratamento da disfunção erétil "a pedido" e uma vez por dia e no tratamento da hiperplasia benigna da próstata uma vez por dia.

Convenção sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Reações de Hipersensibilidade	Angioedema ²	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Cefaleias	Tonturas	Acidente vascular cerebral ¹ (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope, Acidentes isquêmicos transitórios ¹ , Enxaqueca ² , Convulsões ² Amnésia transitória	
<i>Afeções oculares</i>			Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho,	Defeito do campo visual Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva, Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) ² , Oclusão vascular da retina ²	Coriorretinopatia serosa central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			Acufenos	Surdez súbita	
<i>Cardiopatias¹</i>			Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina instável, ² Arritmia ventricular ²	
<i>Vasculopatias</i>		Rubor	Hipotensão, ³ Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Congestão nasal	Dispneia, Epistaxis		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Dispepsia,	Dor abdominal, Vômitos, Náuseas, Refluxo gastroesofágico		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			Erupção cutânea,	Urticária, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² , Hiper-hidrose	

				(sudorese excessiva)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Lombalgia Mialgia, dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Hematúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Ereção prolongada	Priapismo, Hemorragia peniana, Hematoespermia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			Dor torácica ¹ , Edema periférico, Fadiga	Edema facial ² , Morte súbita cardíaca ^{1,2}	

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Outras populações especiais

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE08.

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da PDE5. A PDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para as enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, as quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda > 10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

Disfunção erétil

Foram efetuados três estudos clínicos com Tadalafil Lilly “a pedido” em 1054 doentes no ambiente de doméstico, para definir o período de capacidade de resposta. Tadalafil demonstrou melhorias estatisticamente significativas na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem-sucedidas até 36 horas após a toma, bem como na capacidade dos doentes para atingirem e manterem ereções que permitissem ter relações sexuais com sucesso comparativamente ao placebo, logo desde os 16 minutos após a toma.

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

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

Hiperplasia benigna da próstata

Tadalafil Lilly foi estudado em 4 estudos clínicos de 12 semanas de duração com mais de 1500 doentes envolvidos com sinais e sintomas de hiperplasia benigna da próstata. A melhoria na pontuação total da IPSS com Tadalafil Lilly 5mg nos 4 estudos foi de -4,8; -5,6, -6,1 e -6,3 comparando com -2,2, -3,6, -3,8 e -4,2 com placebo. As melhorias na pontuação total da IPSS ocorreram cedo, na primeira semana. Num dos estudos, que também incluiu tansulosina 0,4 mg como comparador ativo, a melhoria na pontuação total da IPSS com Tadalafil Lilly 5mg, tansulosina e placebo foi -6,3, -5,7 e -4,2, respetivamente.

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

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

População pediátrica

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteroide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O Tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo parâmetro primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) nas 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação

com -64,7m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) e -59,1 m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteroides.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tadalafil Lilly em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da disfunção erétil. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semivida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis.

Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61 % da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36 % da dose)

Linearidade/não-linearidade

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Doentes diabéticos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada,
Croscarmelose sódica,
Hidroxipropilcelulose,
Celulose microcristalina,
Laurilsulfato de sódio,
Estearato de magnésio.

Película de revestimento

Lactose mono-hidratada,
Hipromelose,
Triacetina,
Dióxido de titânio (E171),
Óxido de ferro amarelo (E172),
Talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/PVC em caixas de 14, 28 ou 84 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1177/002
EU/1/17/1177/003

EU/1/17/1177/004

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

Data da primeira autorização: 22 março 2017

Data da última renovação: 12 novembro 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película
Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 170 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato).

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 233 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa de 10,81 mm por 6,59 mm, marcados com “C 10” numa das faces.

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa de 12,09 mm por 7,37 mm, marcados com “C 20” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

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

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização pela mulher.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Homens adultos

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais

Homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dosagem em doentes idosos.

Homens com compromisso renal

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

Homens com compromisso hepático

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

Homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

População pediátrica

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

Modo de administração

Administração oral.

Tadalafil Lilly está disponível em comprimidos revestidos por película de 2,5; 5, 10 e 20 mg.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

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

Tadalafil Lilly está contraíndicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NAION*), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da Fosfodiesterase-5 (PDE5) (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do tratamento com Tadalafil Lilly

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

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

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

Cardiovasculares

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

diretamente relacionados com estes fatores de risco, com Tadalafíl Lilly, com a atividade sexual ou com a combinação destes ou de outros fatores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de Tadalafíl Lilly pode levar a hipotensão sintomática em alguns doentes (ver secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafíl com doxazosina.

Visuais

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (*Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de Tadalafíl Lilly e de outros inibidores da PDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafíl. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafíl ou outros inibidores da PDE5. Como isso pode ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafíl, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual deve parar de tomar Tadalafíl Lilly e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Diminuição ou perda súbita de audição

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

Compromisso hepático

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

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

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

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

Utilização com inibidores do CYP3A4

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

Tadalafíl Lilly e outros tratamentos para a disfunção erétil

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

Inibidores do citocromo P450

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

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

Transportadores

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

Indutores do citocromo P450

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

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

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

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

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

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

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensores. Foram estudadas as classes major de medicamentos anti-hipertensores, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores das enzimas conversoras da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, exceto nos estudos com recetores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de anti-hipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos anti-hipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução da mesma foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicamentos anti-hipertensores concomitantes, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com exceção dos bloqueadores alfa – ver acima) é, geralmente menos pronunciada e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, também não mostraram diferença nos efeitos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicamentos anti-hipertensores. No entanto, deverá ser dado aos doentes adequado conselho clínico, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicamentos anti-hipertensores.

Riociguat

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

Inibidores da 5-alfa-redutase

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

Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

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

Etinilestradiol e terbutalina

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

Álcool

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

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

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

Substratos do CYP2C9 (ex. R-varfarina)

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

Ácido acetilsalicílico

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

Antidiabéticos

Não foram efetuados estudos específicos de interação com medicamentos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tadalafil Lilly não está indicado para utilização por mulheres.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

Foram observados em cães, efeitos que podem indicar alterações da fertilidade. Dois estudos clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável em humanos, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de espermatozoides em alguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

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

Convenção sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Reações de Hipersensibilidade	Angioedema ²	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		Cefaleias	Tonturas	Acidente vascular cerebral ¹ (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca ² , Convulsões ² Amnésia transitória	
<i>Afeções oculares</i>			Visão desfocada Sensação	Defeito do campo visual	Coriorretinopatia serosa

			descrita como dor no olho,	Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva, Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) ² , Oclusão vascular da retina ²	central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			Acufenos	Surdez súbita	
<i>Cardiopatias¹</i>			Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina instável ² , Arritmia ventricular ²	
<i>Vasculopatias</i>		Rubor	Hipotensão, Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Congestão nasal	Dispneia, Epistaxis		
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Dispepsia	Dor abdominal, Vômitos, Náuseas, Refluxo gastresofágico		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			Erupção cutânea,	Urticária, Síndrome de Stevens-Johnson ² , Dermatite esfoliativa ² Hiper-hidrose (sudorese excessiva)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Lombalgia Mialgia, dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>			Hematúria		

<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>			Ereção prolongada	Priapismo, Hemorragia peniana, Hematoespermia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			Dor torácica ¹ , Edema periférico, Fadiga	Edema facial ² , Morte súbita cardíaca ^{1,2}	

(1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular pré-existente (ver secção 4.4)

(2) Reações adversas notificadas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos controlados com placebo.

(3) Mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar agentes anti-hipertensores.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Outras populações especiais

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os efeitos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, Código ATC G04BE08.

Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido

nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pênis, produzindo-se assim uma ereção. Tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da PDE5. A PDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para as enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, as quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda > 10 000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

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

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

Num estudo de 12 semanas efetuado em 186 doentes com disfunção erétil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafil, 44 com placebo), tadalafil melhorou significativamente a função

eréctil levando a uma proporção média de tentativas bem-sucedidas por indivíduo de 48 % em doentes tratados com tadalafil 10 ou mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17 % em doentes tratados com placebo.

População pediátrica

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tadalafil Lilly em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da disfunção eréctil. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semivida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis.

Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61 % da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36 % da dose)

Linearidade/não-linearidade

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Doentes diabéticos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada,
Croscarmelose sódica,
Hidroxipropilcelulose,
Celulose microcristalina,
Laurilsulfato de sódio,
Estearato de magnésio.

Película de revestimento

Lactose mono-hidratada,
Hipromelose,
Triacetina,
Dióxido de titânio (E171),
Óxido de ferro amarelo (E172),
Talco.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC em caixas de 4 comprimidos revestidos por película.

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC em caixas de 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Países Baixos.

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

EU/1/17/1177/005

EU/1/17/1177/006

EU/1/17/1177/007

EU/1/17/1177/008

EU/1/17/1177/009

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

Data da primeira autorização: 22 março 2017

Data da última renovação: 12 novembro 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly S.A.,
Avda de la Industria 30,
Alcobendas,
28108 Madrid,
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 2,5 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose

Para mais informações consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Para administração oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1177/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tadalafil lilly 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 2,5 mg comprimidos
tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 5 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose

Para mais informações consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por dia.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Para administração oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1177/002-004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tadalafil lilly 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 5 mg comprimidos
tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose

Para mais informações consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

4 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de utilizar
Para administração oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1177/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tadalafil lilly 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos
tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose

Para mais informações consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

2 comprimidos revestidos por película
4 comprimidos revestidos por película
8 comprimidos revestidos por película
12 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de utilizar
Para administração oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/17/1177/006-009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tadalafil lilly 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos
tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tadalafil Lilly 2,5 mg comprimidos revestidos por película tadalafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de e tomar Tadalafil Lilly
3. Como tomar Tadalafil Lilly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tadalafil Lilly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado

Tadalafil Lilly é um tratamento para homens adultos com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue ter ou manter o pénis duro e ereto para permitir a atividade sexual. Tadalafil Lilly tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Lilly contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual Tadalafil Lilly funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. Tadalafil Lilly não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que Tadalafil Lilly não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em ações preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly

Não tome Tadalafil Lilly se:

- tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). Tadalafil Lilly tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- teve recentemente um acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
- teve alguma vez perda de visão devida a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.

- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da Fosfodiesterase-5 (PDE5), como Tadalafil Lilly, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tadalafil Lilly

Tenha consciência de que a atividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Antes de tomar os comprimidos, fale com o seu médico se tiver:

- uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos).
- mieloma múltiplo (cancro da medula).
- leucemia (cancro das células sanguíneas).
- alguma malformação do pénis.
- um problema grave de fígado.
- um problema grave de rins.

Desconhece-se se Tadalafil Lilly é eficaz em doentes que fizeram:

- cirurgia pélvica
- remoção de toda ou parte da glândula prostática na qual os nervos da próstata são cortados (prostatectomia radical com ablação de nervos).

Se teve diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar Tadalafil Lilly, pare de tomar Tadalafil Lilly e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou súbita perda auditiva foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o evento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver perda auditiva diminuída ou súbita, pare de tomar Tadalafil Lilly e entre em contacto com seu médico imediatamente.

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por mulheres

Crianças e adolescentes

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tadalafil Lilly

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Tadalafil Lilly se já estiver a tomar nitratos

Alguns medicamentos podem ser afetados por Tadalafil Lilly ou podem prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly. Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários devido a uma condição onde a próstata aumenta nos homens).
- outros medicamentos para a tensão arterial elevada.
- riociguat.
- um inibidor da 5-alfa-redutase (utilizado para tratar a hiperplasia benigna da próstata)
- medicamentos tais como cetoconazol ou itraconazol (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por HIV).
- eritromicina ou claritromicina (antibiótico para tratar infeções bacterianas)

- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes)
- rifampicina (antibiótico para tratar infeções micobacterianas).
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

Tadalafil Lilly com bebidas e álcool

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3. Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly e deve ser tomado com precaução. Para mais informações fale com o seu médico.

Fertilidade

No tratamento de cães observou-se uma redução no desenvolvimento de esperma durante os testes. Observou-se uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens. Não é provável que estes efeitos provoquem perda de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns homens que tomaram Tadalafil Lilly em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Tadalafil Lilly contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tadalafil Lilly contém sódio

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

3. Como tomar Tadalafil Lilly

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de Tadalafil Lilly são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar Tadalafil Lilly com ou sem alimentos.

A dose recomendada é um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia. O seu médico pode ajustar a dose para 2,5 mg com base na sua resposta a Tadalafil Lilly. Esta dose será administrada num comprimido de 2,5 mg. Não tome Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia.

A dose de Tadalafil Lilly uma vez por dia pode ser útil nos homens que prevêm ter atividade sexual duas ou mais vezes por semana.

Quando tomado uma vez por dia Tadalafil Lilly permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma ereção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. É importante notar que Tadalafil Lilly não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em atividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afetar a sua capacidade de conseguir ter uma ereção e pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Lilly, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08 % ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

Se tomar mais Tadalafil Lilly do que deveria

Consulte o seu médico. Pode vir a ter efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Tadalafil Lilly

Tome a sua dose assim que se lembrar mas não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Não deve tomar Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de tomar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: pouco frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: pouco frequente).
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar Tadalafil Lilly (frequência: rara). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça, dores nas costas, dores nos músculos, dores nos braços e nas pernas, rubor facial, congestão nasal e indigestão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, sentir-se doente, estar doente (vómitos), refluxo, visão turva, dor ocular, dificuldade em respirar, presença de sangue na urina, ereção prolongada, sensação de batimentos cardíacos, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa, hemorragias nasais, zumbidos nos ouvidos, inchaço das mãos, pés ou tornozelos e sentir-se cansado.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- desmaios, tonturas e perda de memória passageira, edema palpebral, olho vermelho, diminuição ou perda súbita de audição, urticária (pápulas vermelhas que dão comichão na superfície da pele), sangramento do pênis, presença de sangue no sêmen e aumento da sudação.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular também foram notificados raramente em homens a tomar Tadalafil Lilly. A maioria destes homens tinha problemas de coração conhecidos antes de tomarem este medicamento diretamente.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais raros que não foram observados em ensaios clínicos foram notificados em homens a tomar Tadalafil Lilly. Estes incluem:

- enxaqueca, edema facial, reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta, erupção grave na pele, alguns distúrbios que afetam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares, angina e morte cardíaca súbita.
- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

O efeito indesejável tonturas, foi notificado mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly. Diarreia foi notificada mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly.

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao notificar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tadalafil Lilly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance e das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tadalafil Lilly

- A substância **ativa** é o tadalafil. Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil.
- Os **outros componentes** são:
Núcleo do comprimido: Lactose mono-hidratada, Croscarmelose sódica, Hidroxipropilcelulose, Celulose microcristalina, Laurilsulfato de sódio, Estearato de magnésio. Ver secção 2 “Tadalafil Lilly contém lactose”.
Revestimento da película: Lactose mono-hidratada, Hipromelose, Triacetina, Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Óxido de ferro vermelho (E172), Talco.

Qual o aspeto de Tadalafil Lilly e conteúdo da embalagem

Tadalafil Lilly 2,5 mg é um comprimido ligeiramente amarelo-alaranjado revestido por película em forma de amêndoa e marcado com “C 2 ½” numa das faces. O comprimido tem 8,58 mm por 5,23 mm.

Tadalafil Lilly 2,5 mg está disponível em caixas de blisters contendo 28 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Eli Lilly Nederland B.V. Tel: + 372 68 17 280

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
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 (Suisse) S.A Pārštāvniecība
Latvijāpārštāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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 500

Nederland

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

Norge

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 (0) 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) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tadalafil Lilly 5 mg comprimidos revestidos por película tadalafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
-

O que contém este folheto:

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly
3. Como tomar Tadalafil Lilly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tadalafil Lilly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado

Tadalafil Lilly contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Tadalafil Lilly 5 mg é utilizado para tratar homens adultos com:

- **disfunção erétil.** Quando um homem não consegue ter ou manter o pénis ereto adequado à atividade sexual. Tadalafil Lilly mostrou melhorar significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual. Após estimulação sexual, Tadalafil Lilly funciona ajudando os vasos sanguíneos no seu pénis a relaxar, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é uma melhoria na função erétil. Tadalafil Lilly não o ajudará se não sofrer de disfunção erétil. É importante notar que Tadalafil Lilly para o tratamento da disfunção erétil não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a sua parceira necessitarão de se envolver em jogos preliminares, tal como faria se não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.
- sintomas urinários associados com uma situação comum chamada **hiperplasia benigna da próstata.** Quando a glândula prostática fica maior com a idade. Os sintomas incluem dificuldade em urinar, uma sensação de que não esvaziou completamente a bexiga e uma necessidade maior de urinar até de noite. Tadalafil Lilly melhora o fluxo sanguíneo para a próstata e relaxa os músculos da próstata e da bexiga, o que pode reduzir os sintomas da hiperplasia benigna da próstata. Tadalafil Lilly mostrou melhorar estes sintomas urinários, 1 a 2 semanas após ter começado o tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly

Não tome Tadalafil Lilly se:

- tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). Tadalafil Lilly tem mostrado aumentar os efeitos destes

medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.

- tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- teve recentemente um acidente vascular cerebral, nos últimos 6 meses.
- tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
- teve alguma vez perda de visão devida a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da Fofosdiesterase-5 (PDE5), como Tadalafil Lilly, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tadalafil Lilly.

Tenha consciência de que a atividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Dado que a hiperplasia benigna da próstata e o cancro da próstata podem ter os mesmos sintomas, o seu médico verificará se tem cancro da próstata antes de começar o tratamento com Tadalafil Lilly para a hiperplasia benigna da próstata. Tadalafil Lilly não trata o cancro da próstata.

Antes de tomar os comprimidos, fale com o seu médico se tiver:

- uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos).
- mieloma múltiplo (cancro da medula).
- leucemia (cancro das células sanguíneas).
- alguma malformação do pénis.
- um problema grave de fígado.
- um problema grave de rins

Desconhece-se se Tadalafil Lilly é eficaz em doentes que fizeram:

- cirurgia pélvica
- remoção de toda ou parte da glândula prostática na qual os nervos da próstata são cortados (prostatectomia radical com ablação de nervos).

Se teve diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar Tadalafil Lilly, pare de tomar Tadalafil Lilly e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou súbita perda auditiva foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o evento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver perda auditiva diminuída ou súbita, pare de tomar Tadalafil Lilly e entre em contacto com seu médico imediatamente.

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por mulheres.

Crianças e adolescentes

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tadalafil Lilly

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Tadalafil Lilly se já estiver a tomar nitratos.

Alguns medicamentos podem ser afetados por Tadalafil Lilly ou podem prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly. Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários devido a uma condição onde a próstata aumenta nos homens).
- outros medicamentos para a tensão arterial elevada.
- riociguat.
- um inibidor da 5-alfa-redutase (utilizado para tratar a hiperplasia benigna da próstata)
- medicamentos tais como comprimidos de cetoconazol ou itraconazol (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por HIV.
- eritromicina ou claritromicina (antibiótico para tratar infeções bacterianas).
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina (antibiótico para tratar infeções micobacterianas).
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

Tadalafil Lilly com bebidas e álcool

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3. Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly e deve ser tomado com precaução. Para mais informações fale com o seu médico.

Fertilidade

No tratamento de cães observou-se uma redução no desenvolvimento de esperma durante os testes. Observou-se uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens. Não é provável que estes efeitos provoquem perda de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns homens que tomaram Tadalafil Lilly em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Tadalafil Lilly contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tadalafil Lilly contém sódio

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

3. Como tomar Tadalafil Lilly

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de Tadalafil Lilly são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar Tadalafil Lilly com ou sem alimentos.

Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Lilly, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08 % ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

No tratamento da disfunção erétil

A dose recomendada é um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia. O seu médico pode ajustar a dose para 2,5 mg com base na sua resposta a Tadalafil Lilly. Esta dose será administrada num comprimido de 2,5 mg. Não tome Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia.

Quando tomado uma vez por dia Tadalafil Lilly permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma ereção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. A dose de Tadalafil Lilly uma vez por dia pode ser útil nos homens que prevêm ter atividade sexual duas ou mais vezes por semana. É importante notar que Tadalafil Lilly não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em atividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afetar a sua capacidade de conseguir ter uma ereção.

No tratamento da hiperplasia benigna da próstata

A dose é um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Se sofre de hiperplasia benigna da próstata e de disfunção erétil, a dose continua a ser um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia

Não tome Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia.

Se tomar mais Tadalafil Lilly do que deveria:

Consulte o seu médico. Pode vir a ter efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Tadalafil Lilly

Tome a sua dose assim que se lembrar, mas não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Não deve tomar Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de tomar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: pouco frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: pouco frequente).
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar Tadalafil Lilly (frequência: rara). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça, dores nas costas, dores nos músculos, dores nos braços e nas pernas, rubor facial, congestão nasal e indigestão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, sentir-se doente, estar doente (vómitos), refluxo, visão turva, dor ocular, dificuldade em respirar, presença de sangue na urina, ereção prolongada, sensação de batimentos cardíacos, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa, hemorragias nasais, zumbidos nos ouvidos, inchaço das mãos, pés ou tornozelos e sentir-se cansado.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- desmaios, tonturas e perda de memória passageira, edema palpebral, olho vermelho, diminuição ou perda súbita de audição, urticária (pápulas vermelhas que dão comichão na superfície da pele), sangramento do pênis, presença de sangue no sêmen e aumento da sudorese.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular também foram notificados raramente em homens a tomar Tadalafil Lilly. A maioria destes homens tinha problemas de coração conhecidos antes de tomarem este medicamento.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais raros que não foram observados em ensaios clínicos foram notificados em homens a tomar Tadalafil Lilly. Estes incluem:

- enxaqueca, edema facial, reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta, erupção grave na pele, alguns distúrbios que afetam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares, angina e morte cardíaca súbita.
- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

O efeito indesejável tonturas foi notificado mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly. Diarreia foi notificada mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly.

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tadalafil Lilly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tadalafil Lilly

- A substância **ativa** é o tadalafil. Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil.
- Os **outros componentes** são:
- **Núcleo do comprimido:** Lactose mono-hidratada, Croscarmelose sódica, Hidroxipropilcelulose, Celulose microcristalina, Laurilsulfato de sódio, Estearato de magnésio. Ver secção 2 “Tadalafil Lilly contém lactose”.
- **Revestimento da película:** Lactose mono-hidratada, Hipromelose, Triacetina, Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Talco.

Qual o aspeto de Tadalafil Lilly e conteúdo da embalagem

Tadalafil Lilly 5 mg é um comprimido amarelo-claro revestido por película em forma de amêndoa e marcado com “C 5” numa das faces. O comprimido tem 9,59 mm por 5,85 mm.

Tadalafil Lilly 5 mg está disponível em caixas de blisters contendo 14, 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Eli Lilly Nederland B.V. Tel: + 372 68 17 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000

France

Lilly France
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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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 500

Nederland

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

Norge

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

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība
Latvijāpārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.
Puh/Tel: + 358 (0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tadalafil Lilly 10 mg comprimidos revestidos por película tadalafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly
3. Como tomar Tadalafil Lilly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tadalafil Lilly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado

Tadalafil Lilly é um tratamento para homens adultos com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue obter ou manter o pénis duro e ereto para permitir a atividade sexual. Tadalafil Lilly tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Lilly contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual Tadalafil Lilly funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. Tadalafil Lilly não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que Tadalafil Lilly não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em ações preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly

Não tome Tadalafil Lilly se:

- tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). Tadalafil Lilly tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco, nos últimos 90 dias.
- teve recentemente um acidente vascular cerebral, nos últimos 6 meses.
- tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
- Se teve alguma vez perda de visão devida a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar

tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da Fofosdiesterase-5 (PDE5), como Tadalafil Lilly, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tadalafil Lilly

Tenha consciência de que a atividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Antes de tomar os comprimidos, fale com o seu médico se tiver:

- uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos).
- mieloma múltiplo (cancro da medula).
- leucemia (cancro das células sanguíneas).
- alguma malformação do pénis.
- um problema grave de fígado.
- um problema grave de rins.

Desconhece-se se Tadalafil Lilly é eficaz em doentes que fizeram:

- cirurgia pélvica
- remoção de toda ou parte da glândula prostática na qual os nervos da próstata são cortados (prostatectomia radical com ablação de nervos).

Se teve diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar Tadalafil Lilly, pare de tomar Tadalafil Lilly e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou súbita perda auditiva foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o evento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver perda auditiva diminuída ou súbita, pare de tomar Tadalafil Lilly e entre em contacto com seu médico imediatamente.

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por mulheres

Crianças e adolescentes

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tadalafil Lilly

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Tadalafil Lilly se já estiver a tomar nitratos

Alguns medicamentos podem ser afetados por Tadalafil Lilly ou podem prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly. Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários devido a uma condição onde a próstata aumenta nos homens).
- outros medicamentos para a tensão arterial elevada.
- riociguat.
- um inibidor da 5-alfa-redutase (utilizado para tratar a hiperplasia benigna da próstata)
- medicamentos tais como comprimidos de cetoconazol ou itraconazol (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por HIV).
- eritromicina ou claritromicina (antibiótico para tratar infeções bacterianas)
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes)
- rifampicina (antibiótico para tratar infeções micobacterianas).

- outros tratamentos para a disfunção erétil.

Tadalafil Lilly com bebidas e álcool

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3. Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly e deve ser tomado com precaução. Para mais informações fale com o seu médico.

Fertilidade

No tratamento de cães observou-se uma redução no desenvolvimento de esperma durante os testes. Observou-se uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens. Não é provável que estes efeitos provoquem perda de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns homens que tomaram Tadalafil Lilly em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Tadalafil Lilly contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tadalafil Lilly contém sódio

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

3. Como tomar Tadalafil Lilly

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de Tadalafil Lilly são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar Tadalafil Lilly com ou sem alimentos.

A dose recomendada é um comprimido de 10 mg antes da atividade sexual. Se o efeito desta dose for demasiado fraco, o seu médico pode aumentá-la para 20 mg. Os comprimidos de Tadalafil Lilly são para administração oral.

Você pode tomar um comprimido de Tadalafil Lilly pelo menos, 30 minutos antes da atividade sexual. Tadalafil Lilly pode continuar a ser eficaz até 36 horas após tomar o comprimido.

Não tome Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia. Tadalafil Lilly 10 mg e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da atividade sexual prevista e não é recomendada uma utilização diária contínua.

É importante notar que Tadalafil Lilly não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em atividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afetar a sua capacidade de conseguir ter uma ereção e pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Lilly, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08 % ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

Se tomar mais Tadalafil Lilly do que deveria

Consulte o seu médico. Pode vir a ter efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de tomar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: pouco frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: pouco frequente)
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar Tadalafil Lilly (frequência: rara). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça, dores nas costas, dores nos músculos, dores nos braços e nas pernas, rubor facial, congestão nasale indigestão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, sentir-se doente, estar doente (vômitos), refluxo, visão turva, dor ocular, dificuldade em respirar, presença de sangue na urina, ereção prolongada, sensação de batimentos cardíacos, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa, hemorragias nasais, zumbidos nos ouvidos, inchaço das mãos, pés ou tornozelos e sentir-se cansado.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- desmaios, tonturas, e perda de memória passageira, edema palpebral, olho vermelho, diminuição ou perda súbita de audição, urticária (pápulas vermelhas que dão comichão na superfície da pele), sangramento do pénis, presença de sangue no sémen e aumento da sudação.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular também foram notificados raramente em homens a tomar Tadalafil Lilly. A maioria destes homens tinha problemas de coração conhecidos antes de tomarem este medicamento.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais raros que não foram observados em ensaios clínicos foram notificados em homens a tomar Tadalafil Lilly. Estes incluem:

- enxaqueca, edema facial, reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta, erupção grave na pele, alguns distúrbios que afetam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares, angina, e morte cardíaca súbita.
- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

O efeito indesejável tonturas, foi notificado mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly. Diarreia foi notificada mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly.

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tadalafil Lilly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tadalafil Lilly

- A substância **ativa** é tadalafil. Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil.
- Os **outros componentes** são:
- **Núcleo do comprimido:** Lactose mono-hidratada, Croscarmelose sódica, Hidroxipropilcelulose, Celulose microcristalina, Laurilsulfato de sódio, Estearato de magnésio. Ver secção 2 “Tadalafil Lilly contém lactose”.
- **Revestimento da película:** Lactose mono-hidratada, Hipromelose, Triacetina, Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Talco.

Qual o aspeto de Tadalafil Lilly e conteúdo da embalagem

Tadalafil Lilly 10 é um comprimido amarelo claro revestido por película de em forma de amêndoa e marcado com “C 10” numa das faces. O comprimido tem 10,81 mm por 6,59 mm.

Tadalafil Lilly 10 mg está disponível em caixas de blisters contendo 4 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 68 17 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000

France

Lilly France
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.
Simi: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība
Latvijāpārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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 500

Nederland

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

Norge

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) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tadalafil Lilly 20 mg comprimidos revestidos por película tadalafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

-
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
-

O que contém este folheto:

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly
3. Como tomar Tadalafil Lilly
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tadalafil Lilly
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tadalafil Lilly e para que é utilizado

Tadalafil Lilly é um tratamento para homens adultos com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue obter ou manter o pénis duro e ereto para permitir a atividade sexual. Tadalafil Lilly tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Lilly contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual Tadalafil Lilly funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. Tadalafil Lilly não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que Tadalafil Lilly não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em ações preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Lilly

Não tome Tadalafil Lilly se:

- tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). Tadalafil Lilly tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco, nos últimos 90 dias.
- teve recentemente um acidente vascular cerebral, nos últimos 6 meses.
- tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.

- teve alguma vez perda de visão devida a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita algumas vezes como “acidente vascular ocular”.
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da Fofosdiesterase-5 (PDE5), como Tadalafil Lilly, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tadalafil Lilly.

Tenha consciência de que a atividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Antes de tomar os comprimidos, fale com o seu médico se tiver:

- uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos).
- mieloma múltiplo (cancro da medula).
- leucemia (cancro das células sanguíneas).
- alguma malformação do pénis.
- um problema grave de fígado.
- um problema grave de rins.

Desconhece-se se Tadalafil Lilly é eficaz em doentes que fizeram:

- cirurgia pélvica.
- remoção de toda ou parte da glândula prostática na qual os nervos da próstata são cortados (prostatectomia radical com ablação de nervos).

Se teve diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar Tadalafil Lilly, pare de tomar Tadalafil Lilly e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou súbita perda auditiva foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o evento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver perda auditiva diminuída ou súbita, pare de tomar Tadalafil Lilly e entre em contacto com seu médico imediatamente.

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por mulheres.

Crianças e adolescentes

Tadalafil Lilly não se destina a ser utilizado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tadalafil Lilly

Informe sempre o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Tadalafil Lilly se já estiver a tomar nitratos.

Alguns medicamentos podem ser afetados por Tadalafil Lilly ou podem prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly. Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários devido a uma condição onde a próstata aumenta nos homens).
- outros medicamentos para a tensão arterial elevada.
- riociguat.
- um inibidor da 5-alfa-redutase (utilizado para tratar a hiperplasia benigna da próstata).

- medicamentos tais como comprimidos de cetoconazol ou itraconazol (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por HIV.
- eritromicina ou claritromicina (antibiótico para tratar infeções bacterianas)
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina (antibiótico para tratar infeções micobacterianas).
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

Tadalafil Lilly com bebidas e álcool

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3. Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Lilly e deve ser tomado com precaução. Para mais informações fale com o seu médico.

Fertilidade

No tratamento de cães observou-se uma redução no desenvolvimento de esperma durante os testes. Observou-se uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens. Não é provável que estes efeitos provoquem perda de fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns homens que tomaram Tadalafil Lilly em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Tadalafil Lilly contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Tadalafil Lilly contém sódio

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

3. Como tomar Tadalafil Lilly

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de Tadalafil Lilly são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar Tadalafil Lilly com ou sem alimentos.

A dose recomendada é um comprimido de 10 mg antes da atividade sexual. No entanto, foi-lhe dada uma dose de 1 comprimido de 20 mg, pois o seu médico decidiu que a dose recomendada de 10 mg é demasiado fraca.

Você pode tomar um comprimido de Tadalafil Lilly pelo menos, 30 minutos antes da atividade sexual. Tadalafil Lilly pode continuar a ser eficaz até 36 horas após tomar o comprimido.

Não tome Tadalafil Lilly mais do que uma vez por dia. Tadalafil Lilly 10 mg e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da atividade sexual prevista e não é recomendada uma utilização diária contínua.

É importante notar que Tadalafil Lilly não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em atividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afetar a sua capacidade de conseguir ter uma ereção e pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Lilly, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08 % ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

Se tomar mais Tadalafil Lilly do que deveria

Consulte o seu médico. Pode vir a ter efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de tomar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: pouco frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: pouco frequente)
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar Tadalafil Lilly (frequência: rara). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de cabeça, dores nas costas, dores nos músculos, dores nos braços e nas pernas, rubor facial, congestão nasal e indigestão.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, sentir-se doente, estar doente (vómitos), refluxo, visão turva, dor ocular, dificuldade em respirar, presença de sangue na urina, ereção prolongada, sensação de batimentos cardíacos, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa, hemorragias nasais, zumbidos nos ouvidos, inchaço das mãos, pés ou tornozelos e sentir-se cansado.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- desmaios, tonturas e perda de memória passageira, edema palpebral, olho vermelho, diminuição ou perda súbita de audição, urticária (pápulas vermelhas que dão comichão na superfície da pele), sangramento do pênis, presença de sangue no sêmen e aumento da sudação.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular e batimentos cardíacos irregulares, também foram notificados raramente em homens a tomar Tadalafil Lilly. A maioria destes homens, tiveram problemas conhecidos de coração, antes de tomarem este medicamento.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais raros que não foram observados em ensaios clínicos. foram notificados em homens a tomar Tadalafil Lilly, Estes incluem:

- enxaqueca, edema facial, reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta, erupção grave na pele, alguns distúrbios que afetam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares, angina, e morte cardíaca súbita.
- visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

O efeito indesejável tonturas, foi notificado mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly. Diarreia foi notificada mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar Tadalafil Lilly.

Notificação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tadalafil Lilly

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tadalafil Lilly

- A substância **ativa** é tadalafil. Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.
- Os **outros ingredientes** são:
- **Núcleo do comprimido:** Lactose mono-hidratada, Croscarmelose sódica, Hidroxipropilcelulose, Celulose microcristalina, Laurilsulfato de sódio, Estearato de magnésio. Ver secção 2 “Tadalafil Lilly contém lactose”.
- **Revestimento da película:** Lactose mono-hidratada, Hipromelose, Triacetina, Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Talco.

Qual o aspeto de Tadalafil Lilly e conteúdo da embalagem

Tadalafil Lilly 20 mg é um comprimido amarelo claro, revestido por película em forma de amêndoa e marcado com “C 20” numa das faces. O comprimido tem 12,09 mm por 7,37 mm.

Tadalafil Lilly 20 mg está disponível em caixas de blisters contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.

Tél/Tel: + 32-(0) 2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Eli Lilly Lietuva

Tel. + 370 (5) 2649600

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 68 17 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 5000

France

Lilly France
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 (Suisse) S.A Pārstāvniecība
Latvijāpārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

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 500

Nederland

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

Norge

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) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para tadalafíl, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre coriorretinopatia central serosa na literatura e notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal estreita, uma suspensão (*challenge*) e/ou re-exposição (*re-challenge*) positiva e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causa entre tadalafíl e coriorretinopatia serosa central é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos produtos que contêm tadalafíl deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tadalafíl, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm (contém) tadalafíl se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.