

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tadalafil Mylan 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 por película contém 29,74 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo-claro, redondo, biconvexo ( $5,1 \pm 0,3$  mm), marcado com “M” numa das faces e “TL” e “1” na outra face.

## 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 Mylan não está indicado para utilização por mulheres.

### 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 (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, 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 as secções 4.4 e 5.2).

### *Homens com compromisso hepático*

A dose recomendada de tadalafil é de 10 mg, tomada antes da atividade sexual prevista, com ou sem alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil 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 na população pediátrica no tratamento da disfunção erétil.

## Modo de administração

Tadalafil Mylan está disponível em comprimidos revestidos por película de 2,5, 5, 10 e 20 mg para administração oral.

### **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 a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.5).

Tadalafil 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 preexistente.

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.

Tadalafíl está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo tadalafíl, 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 Tadalafíl Mylan

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efetuar-se a história clínica e um exame físico, 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. Tadalafíl 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 tadalafíl 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, apresentavam fatores de risco cardiovascular preexistentes. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com estes fatores de risco, com tadalafíl, com a atividade sexual ou com a combinação destes ou de outros fatores.

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

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores alfa<sub>1</sub>, a administração concomitante de tadalafíl pode levar a hipotensão sintomática nalguns 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 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 Mylan e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

### Diminuição ou perda de audição repentina

Foram notificados casos de perda de audição 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 de audição repentina.

### 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, em doentes com compromisso renal grave.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária uma vez por dia não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever Tadalafil Mylan, 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 e impotência permanente.

O tadalafil 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 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 e outros tratamentos para a disfunção erétil

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

### Conteúdo em lactose

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

### Conteúdo em sódio

Tadalafil Mylan contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) 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, glicoproteína p) na disposição do tadalafil. Por isso, existe o potencial de interações do fármaco 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 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 (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 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 da enzima de conversão da angiotensina (IECA), (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 fármaco-fármaco para avaliar os efeitos do tadalafil e dos inibidores da 5-alfaredutase (5-IARs), devem ser tomadas precauções quando se coadministrar tadalafil com 5-IARs.

#### *Substratos do CYP1A2 (p. 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, nalguns 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 (p. 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.

#### *Aspirina*

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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma nalguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de tadalafil 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, 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 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. As reações adversas

notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com tadalafil na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

#### Quadro resumo das reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8022 doentes a tomar tadalafil 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>				
		Reações de hipersensibilidade	Angioedema <sup>2</sup>	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
	Cefaleia	Tonturas	Acidente vascular cerebral <sup>1</sup> (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope, Acidentes isquémicos transitórios <sup>1</sup> , Enxaquecas <sup>2</sup> , Convulsões <sup>2</sup> , Amnésia transitória	
<i>Afeções oculares</i>				
		Visão turva, Sensação descrita como dor no olho	Defeito do campo visual, Tumefação palpebral, Hiperémia conjuntival, Neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NAION) <sup>2</sup> , Oclusão vascular da retina <sup>2</sup>	Coriorretinopatia serosa central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
		Acufenos	Perda de audição repentina	
<i>Cardiopatias<sup>1</sup></i>				
		Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina de peito instável <sup>2</sup> , Arritmia ventricular <sup>2</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Vasculopatias</i>				
	Rubor (vermelhidão)	Hipotensão <sup>3</sup> , Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
	Congestão nasal	Dispneia, Epistaxe		
<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 <sup>2</sup> , Dermatite exfoliativa <sup>2</sup> , Hiperidrose (sudação)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dorsalgia, Mialgia, Dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
		Hematúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				
		Ereções prolongadas	Priapismo, Hemorragia do pênis, Hematospermia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
		Dor torácica <sup>1</sup> , Edema periférico, Fadiga	Edema facial <sup>2</sup> , Morte cardíaca súbita <sup>1,2</sup>	

(1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular preexistente (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 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 estiveram associadas a reações adversas.

#### Outras populações especiais

Os dados de doentes com mais de 65 anos de idade a tomarem tadalafil em ensaios clínicos, quer no tratamento da disfunção erétil, quer no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, são limitados. Em ensaios clínicos com tadalafil tomado “a pedido” no tratamento da disfunção erétil, foram notificados casos de diarreia mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Em ensaios 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 a 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 caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. 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 contratilidade 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 “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 administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com tadalafil 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com tadalafil 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 a 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 5 mg, 50% com tadalafil 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 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 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, 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 aleatorizados 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) na 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 os 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 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 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 moderado (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 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 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 foram de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco 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 nalguns cães. Ver também secção 5.1.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose anidra  
Poloxâmoro 188  
Celulose microcristalina (pH101)  
Povidona (K-25)  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio  
Sílica coloidal anidra

#### Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PE/PVdC-Alu.

Embalagens de 28 e 56 comprimidos.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/008  
EU/1/14/961/009

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

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 2014  
Data da última renovação: 31 de julho de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2019

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 Mylan 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 por película contém 59,48 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo-claro, redondo, biconvexo ( $6,3 \pm 0,3$  mm), marcado com “M” numa das faces e “TL” e “2” na outra face.

## 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 Mylan não está indicado para utilização por mulheres.

### 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 (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, 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 “a pedido”, a dose recomendada de tadalafil é de 10 mg, tomada antes da atividade sexual prevista, com ou sem alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil 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 tadalafil uma vez por dia, no tratamento da disfunção erétil e 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 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 na população pediátrica no tratamento da disfunção erétil.

#### Modo de administração

Tadalafil Mylan está disponível em comprimidos revestidos por película de 2,5, 5, 10 e 20 mg para administração oral.

### **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 a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (ver secção 4.5).

Tadalafil 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 preexistente.

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 está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de 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 Mylan

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efetuar-se a história clínica e um exame físico, a fim de diagnosticar a disfunção erétil ou 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 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, apresentavam fatores de risco cardiovascular preexistentes. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes

acontecimentos estão diretamente relacionados com estes fatores de risco, com tadalafil, 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 alfa 1, a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns 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 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 pode 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 Mylan e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

### Diminuição ou perda de audição repentina

Foram notificados casos de perda de audição 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 de audição repentina.

### 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, em doentes com compromisso renal grave.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária uma vez por dia, no tratamento da disfunção erétil ou da hiperplasia benigna da próstata, não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever Tadalafil Mylan, 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.

O tadalafil 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 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 e outros tratamentos para a disfunção erétil

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

### Conteúdo em lactose

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

### Conteúdo em sódio

Tadalafil Mylan contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) 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, glicoproteína p) na disposição do tadalafil. Por isso, existe o potencial de interações do fármaco 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 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 (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 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 da enzima de conversão da angiotensina (IECA), (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 fármaco-fármaco para avaliar os efeitos do tadalafil e dos inibidores da 5-alfaredutase (5-IARs), devem ser tomadas precauções quando se coadministrar tadalafil com 5-IARs.

#### *Substratos do CYP1A2 (p. 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, nalguns 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 (p. 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.

#### *Aspirina*

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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 no homem, 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 tadalafila 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 tadalafila tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a tadalafila, 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 tadalafila 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 tadalafila. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com tadalafila na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

#### Quadro resumo das reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8022 doentes a tomar tadalafila 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>				
		Reações de hipersensibilidade	Angioedema <sup>2</sup>	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
	Cefaleia	Tonturas	Acidente vascular cerebral <sup>1</sup> (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope, Acidentes isquémicos transitórios <sup>1</sup> , Enxaquecas <sup>2</sup> , Convulsões <sup>2</sup> , Amnésia transitória	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Afeções oculares</i>				
		Visão turva, Sensação descrita como dor no olho	Defeito do campo visual, Tumefação palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatia ótica isquêmica anterior não artrítica (NAION) <sup>2</sup> , Oclusão vascular da retina <sup>2</sup>	Coriorretinopatia serosa central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
		Acufenos	Perda de audição repentina	
<i>Cardiopatias<sup>1</sup></i>				
		Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina de peito instável <sup>2</sup> , Arritmia ventricular <sup>2</sup>	
<i>Vasculopatias</i>				
	Rubor (vermelhidão)	Hipotensão <sup>3</sup> , Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
	Congestão nasal	Dispneia, Epistaxe		
<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 <sup>2</sup> , Dermatite exfoliativa <sup>2</sup> , Hiperidrose (sudação)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dorsalgia, Mialgia, Dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
		Hematúria		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				
		Ereções prolongadas	Priapismo, Hemorragia do pênis, Hematospermia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
		Dor torácica <sup>1</sup> , Edema periférico, Fadiga	Edema facial <sup>2</sup> , Morte cardíaca súbita <sup>1,2</sup>	

(1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular preexistente (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 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 estiveram associadas a reações adversas.

#### Outras populações especiais

Os dados de doentes com mais de 65 anos de idade a tomarem tadalafil em ensaios 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” no tratamento da disfunção erétil, foram notificados casos de diarreia mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Em ensaios 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 a 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 caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. 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 GMPc 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 contratilidade 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 raras (< 0,1%).

Foram efetuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente (um estudo de 6 meses com tadalafil 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com tadalafil 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 a alterações noutros parâmetros, tais como a motilidade, morfologia e FSH.

## *Disfunção erétil*

Foram efetuados três estudos clínicos com tadalafil “a pedido” em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta. O 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 5 mg, 50% com tadalafil 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 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 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, comparativamente com 52% dos doentes a tomarem placebo.

#### *Hiperplasia benigna da próstata*

O tadalafil 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 5 mg 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 5 mg, 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 foram de 6,5 e -6,1 com tadalafil 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 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 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 aleatorizados 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) na 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 os 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 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 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 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 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 foram de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco 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 nalguns cães. Ver também secção 5.1.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose anidra  
Poloxâmero 188  
Celulose microcristalina (pH101)  
Povidona (K-25)  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio  
Sílica coloidal anidra

#### Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PE/PVdC-Alu.

Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84 e 98 comprimidos.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014  
EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

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

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 2014  
Data da última renovação: 31 de julho de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2019

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tadalafil Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil.

#### Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 118,96 mg de lactose.

### Tadalafil Mylan 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.

#### Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 237,92 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Tadalafil Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo-claro, redondo, biconvexo ( $8,1 \pm 0,3$  mm), marcado com “M” numa das faces e “TL3” na outra face.

### Tadalafil Mylan 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo-claro, redondo, biconvexo ( $10,7 \pm 0,3$  mm), marcado com “M” numa das faces e “TL4” na outra face.

## 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 Mylan não está indicado para utilização por mulheres.

### 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 (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, 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 as secções 4.4 e 5.2).

#### *Homens com compromisso hepático*

A dose recomendada de tadalafil é de 10 mg, tomada antes da atividade sexual prevista, com ou sem alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de tadalafil 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 na população pediátrica no tratamento da disfunção erétil.

### Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película de 10 mg e 20 mg de Tadalafil Mylan não podem ser divididos e devem ser engolidos inteiros.

## **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 a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (ver secção 4.5).

Tadalafil 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 preexistente.

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 está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de 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 Mylan

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efetuar-se a história clínica e um exame físico, 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 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, apresentavam fatores de risco cardiovascular preexistentes. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com estes fatores de risco, com tadalafil, com a atividade sexual ou com a combinação destes ou de outros fatores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores alfa1, a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns 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 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 pode 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 Mylan e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

## Diminuição ou perda de audição repentina

Foram notificados casos de perda de audição 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 de audição repentina.

## Compromisso hepático

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de tadalafil em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Quando se prescrever Tadalafil Mylan, 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 e impotência permanente.

O tadalafil 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 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 e outros tratamentos para a disfunção erétil

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

## Conteúdo em lactose

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

## Conteúdo em sódio

Tadalafil Mylan contém menos de 1 mmol do que sódio (23 mg) 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 glicoproteína p) na disposição do tadalafil. Por isso, existe o potencial de interações do fármaco 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 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 (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 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 da enzima de conversão da angiotensina (IECA), (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 fármaco-fármaco para avaliar os efeitos do tadalafil e dos inibidores da 5-alfaredutase (5-IARs), devem ser tomadas precauções quando se coadministrar tadalafil com 5-IARs.

#### *Substratos do CYP1A2 (p. 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, nalguns 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 (p. 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.

#### *Aspirina*

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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma nalguns homens (ver secções 5.1 e 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de tadalafil 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, 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 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. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. A maioria das cefaleias notificadas com tadalafil na dose de uma vez por dia ocorrem nos primeiros 10 a 30 dias de tratamento.

### Quadro resumo das reações adversas

O quadro abaixo lista as reações adversas observadas em notificações espontâneas e em ensaios clínicos controlados com placebo (incluindo um total de 8022 doentes a tomar tadalafil 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>				
		Reações de hipersensibilidade	Angioedema <sup>2</sup>	
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
	Cefaleia	Tonturas	Acidente vascular cerebral <sup>1</sup> (incluindo acontecimentos hemorrágicos), Síncope, Acidentes isquémicos transitórios <sup>1</sup> , Enxaquecas <sup>2</sup> , Convulsões <sup>2</sup> , Amnésia transitória	
<i>Afeções oculares</i>				
		Visão turva, Sensação descrita como dor no olho	Defeito do campo visual, Tumefação palpebral, Hiperémia conjuntival, Neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NAION) <sup>2</sup> , Oclusão vascular da retina <sup>2</sup>	Coriorretinopatia serosa central
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				
		Acufenos	Perda de audição repentina	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<i>Cardiopatias<sup>1</sup></i>				
		Taquicardia, Palpitações	Enfarte do miocárdio, Angina de peito instável <sup>2</sup> , Arritmia ventricular <sup>2</sup>	
<i>Vasculopatias</i>				
	Rubor (vermelhidão)	Hipotensão <sup>3</sup> , Hipertensão		
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>				
	Congestão nasal	Dispneia, Epistaxe		
<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 <sup>2</sup> , Dermatite exfoliativa <sup>2</sup> , Hiperidrose (sudação)	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dorsalgia, Mialgia, Dores nas extremidades			
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
		Hematúria		
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				
		Ereções prolongadas	Priapismo, Hemorragia do pênis, Hematospermia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
		Dor torácica <sup>1</sup> , Edema periférico, Fadiga	Edema facial <sup>2</sup> , Morte cardíaca súbita <sup>1,2</sup>	

(1) A maioria dos doentes tinha fatores de risco cardiovascular preexistente (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 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 estiveram associadas a reações adversas.

## Outras populações especiais

Os dados de doentes com mais de 65 anos de idade a tomarem tadalafil em ensaios 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” no tratamento da disfunção erétil, foram notificados casos de diarreia mais frequentemente em doentes com mais de 65 anos de idade. Em ensaios 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 a 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 caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário.

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 contratilidade 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. 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 administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com tadalafil 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com tadalafil 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 a 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 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 (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, comparativamente a 32% dos doentes a tomar placebo.

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.

## 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 aleatorizados 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) na 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 os 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 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 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 em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Quando se prescrever tadalafil, 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.

### *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 foram de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco 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 nalguns cães. Ver também secção 5.1.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose anidra  
Poloxâmoro 188  
Celulose microcristalina (pH101)  
Povidona (K-25)  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio  
Sílica coloidal anidra

#### Película de revestimento:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC/PE/PVdC-alumínio

Tadalafil Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 4, 12 e 24 comprimidos.

Tadalafil Mylan 20 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 2, 4, 8, 12 e 24 comprimidos

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

Tadalafil Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/961/001

EU/1/14/961/010

EU/1/14/961/011

Tadalafil Mylan 20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/961/002

EU/1/14/961/003  
EU/1/14/961/004  
EU/1/14/961/005  
EU/1/14/961/006

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

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 2014  
Data da última renovação: 31 de julho de 2019

**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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom 2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de 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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 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**

Contém lactose.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Uma vez por dia

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/008  
EU/1/14/961/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tadalafil mylan 2,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 2,5 mg comprimidos  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 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**

Contém lactose.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral  
Uma vez por dia

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/012  
EU/1/14/961/013  
EU/1/14/961/014  
EU/1/14/961/015  
EU/1/14/961/016  
EU/1/14/961/017

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tadalafil mylan 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 5 mg comprimidos  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 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**

Contém lactose.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

4 comprimidos revestidos por película  
12 comprimidos revestidos por película  
24 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/001  
EU/1/14/961/010  
EU/1/14/961/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tadalafil mylan 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 10 mg comprimidos  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 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**

Contém lactose.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

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

EU/1/14/961/002  
EU/1/14/961/003  
EU/1/14/961/004  
EU/1/14/961/005  
EU/1/14/961/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tadalafil mylan 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tadalafil Mylan 20 mg comprimidos  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

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

#### **1. O que é Tadalafil Mylan e para que é utilizado**

Tadalafil Mylan 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. O tadalafil tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Mylan contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual, Tadalafil Mylan 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 Mylan não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que o tadalafil 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 Mylan**

##### **Não tome Tadalafil Mylan**

- se tem alergia a tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se 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”). O tadalafil 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.
- se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- se 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 artrítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.

- se estiver a tomar riociguat. Este fármaco 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 PDE5, como Tadalafil Mylan, 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 Mylan.

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 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 Mylan, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda de audição repentina foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda de audição repentina, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Tadalafil Mylan não se destina a ser utilizado por mulheres

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Tadalafil Mylan**

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

Não tome Tadalafil Mylan se já estiver a tomar nitratos.

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

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários associados à hiperplasia benigna da próstata).
- 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 (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por VIH.
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina ou itraconazol.
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

**Tadalafil Mylan com bebidas e álcool**

Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Mylan e deve ser tomado com precaução. Para mais informações, fale com o seu médico.

Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Mylan, 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.

**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 em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

**Tadalafil Mylan contém lactose**

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

**Tadalafil Mylan contém sódio**

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

**3. Como tomar Tadalafil Mylan**

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

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 Mylan. Esta dose será administrada num comprimido de 2,5 mg.

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

Os comprimidos de Tadalafil Mylan são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

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

Quando tomado uma vez por dia Tadalafil Mylan permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma ereção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia.

**Se tomar mais Tadalafil Mylan do que deveria:**

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

**Caso se tenha esquecido de tomar Tadalafil Mylan**

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 Mylan 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 utilizar 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 (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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 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 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, enjoos, 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, dos pés ou dos tornozelos e sensação de cansaço.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- desmaios, convulsões e perda de memória passageira, inchaço das pálpebras, 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 transpiração.

Ataque cardíaco e acidente vascular cerebral também foram notificados raramente em homens a tomar tadalafil. A maioria destes homens tinha 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. 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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida)

Os efeitos indesejáveis de tonturas foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar tadalafil. Casos de diarreia foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar tadalafil.

### **Comunicação 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 Mylan**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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 Mylan**

- A substância ativa é o tadalafil. Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose anidra (ver secção 2 “Tadalafil Mylan contém lactose”), poloxâmico 188, celulose microcristalina (pH101), povidona (K-25), croscarmellose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra.  
Revestimento por película: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), triacetina.

#### **Qual o aspeto de Tadalafil Mylan e conteúdo da embalagem**

Tadalafil Mylan 2,5 mg é um comprimido amarelo-claro, revestido por película, redondo, biconvexo, marcado com “M” numa das faces e “TL” e “1” na outra face.

Tadalafil Mylan 2,5 mg está disponível em embalagens blister contendo 28 e 56 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

##### **Fabricante**

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Irlanda

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1

Komárom, 2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**  
Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**  
Viatrix UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**  
Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**  
Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti (Estonia)**  
Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**  
Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**Österreich**  
Viatrix Austria GmbH  
Tel: + 43 1 86390

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**  
Viatrix Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska (Croatia)**  
Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Viatriis OY**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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 doente

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

#### **1. O que é Tadalafil Mylan e para que é utilizado**

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

Tadalafil Mylan é utilizado para tratar 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. O tadalafil tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual. Após estimulação sexual, Tadalafil Mylan 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 Mylan não o ajudará se não sofrer de disfunção erétil. É importante notar que Tadalafil Mylan para o tratamento da disfunção erétil não funciona se não houver estimulação sexual. Você e outra pessoa terão que se envolver em ações 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. O tadalafil 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. O tadalafil mostrou melhorar estes sintomas urinários, 1 a 2 semanas após ter começado o tratamento.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Tadalafil Mylan**

##### **Não tome Tadalafil Mylan**

- se tem alergia ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se 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”). O tadalafil 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.

- se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- se 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 artrítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.
- se estiver a tomar riociguat. Este fármaco 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 PDE5, como Tadalafil Mylan, 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 Mylan

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 para a hiperplasia benigna da próstata. Tadalafil 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 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 Mylan, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda de audição repentina foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda de audição repentina, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Tadalafil Mylan não se destina a ser utilizado por mulheres

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Tadalafil Mylan**

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

Não tome Tadalafil Mylan se já estiver a tomar nitratos

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

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários associados à hiperplasia benigna da próstata).
- 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 (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por VIH.
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina ou itraconazol.
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

#### **Tadalafil Mylan com bebidas e álcool**

Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Mylan e deve ser tomado com precaução. Para mais informações, fale com o seu médico.

Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Mylan, 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.

#### **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 em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Tadalafil Mylan contém lactose**

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

#### **Tadalafil Mylan contém sódio**

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

### **3. Como tomar Tadalafil Mylan**

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

#### **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 Mylan. Esta dose será administrada num comprimido de 2,5 mg.

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

Quando tomado uma vez por dia Tadalafil Mylan permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma ereção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. A dose de Tadalafil Mylan uma vez por dia pode ser útil nos homens que preveem ter atividade sexual duas ou mais vezes por semana.

#### **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 Mylan mais do que uma vez por dia.

Os comprimidos de Tadalafil Mylan são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

#### **Se tomar mais Tadalafil Mylan do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Tadalafil Mylan**

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 Mylan 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 utilizar 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 (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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 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 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, enjoos, 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, dos pés ou dos tornozelos e sensação de cansaço.

#### **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- desmaios, convulsões e perda de memória passageira, inchaço nas pálpebras, 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 transpiração.

Ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral também foram notificados raramente em homens a tomar tadalafil. A maioria destes homens tinha 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. 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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Os efeitos indesejáveis de tonturas foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar tadalafil. Casos de diarreia foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar tadalafil.

### **Comunicação 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 Mylan**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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 Mylan**

- A substância ativa é o tadalafil. Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose anidra (ver secção 2 “Tadalafil Mylan contém lactose”), poloxâmico 188, celulose microcristalina (pH101), povidona (K-25), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra.  
Revestimento por película: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), triacetina.

### **Qual o aspeto de Tadalafil Mylan e conteúdo da embalagem**

Tadalafil Mylan 5 mg é um comprimido amarelo-claro, revestido por película, redondo, biconvexo, marcado com “M” numa das faces e “TL” e “2” na outra face.

Tadalafil Mylan 5 mg está disponível em embalagens blister contendo 14, 28, 30, 56, 84 e 98 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

#### **Fabricante**

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Irlanda

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Alemanha

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva (Lithuania)**

Viatrix UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország (Hungary)**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti (Estonia)**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα (Greece)**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska (Croatia)**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος (Cyprus)**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH  
Tel: + 43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Viatriis OY**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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 doente

### Tadalafil Mylan 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 indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Tadalafil Mylan e para que é utilizado**

Tadalafil Mylan 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. O tadalafil tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Mylan contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual, Tadalafil Mylan 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 Mylan não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que o tadalafil 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 Mylan**

##### **Não tome Tadalafil Mylan**

- se tem alergia a tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se 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”). O tadalafil 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.
- se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- se 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 artrítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.

- se estiver a tomar riociguat. Este fármaco 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 PDE5, como Tadalafil Mylan, 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 Mylan

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 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 Mylan, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda de audição repentina foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda de audição repentina, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Tadalafil Mylan não se destina a ser utilizado por mulheres

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Tadalafil Mylan**

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

Não tome Tadalafil Mylan se já estiver a tomar nitratos

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

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários associados à hiperplasia benigna da próstata).
- 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 (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por VIH.
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina ou itraconazol.
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

**Tadalafil Mylan com bebidas e álcool**

Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Mylan e deve ser tomado com precaução. Para mais informações, fale com o seu médico.

Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Mylan, 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.

**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 em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

**Tadalafil Mylan contém lactose**

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

**Tadalafil Mylan contém sódio**

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

**3. Como tomar Tadalafil Mylan**

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

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 Mylan são para administração oral.

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

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

Os comprimidos de Tadalafil Mylan são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

**Se tomar mais Tadalafil Mylan do que deveria:**

Contacte 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 manifestem em todas as pessoas.

Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

**Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de utilizar 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 (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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 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 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, enjoos, 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, dos pés ou dos tornozelos e sensação de cansaço.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- desmaios, convulsões e perda de memória passageira, inchaço nas pálpebras, 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 sémen e aumento da transpiração.

Ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral também foram notificados raramente em homens a tomar tadalafil. A maioria destes homens tinha 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. 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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Os efeitos indesejáveis de tonturas foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar tadalafil. Casos de diarreia foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar tadalafil.

**Comunicação 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 Mylan

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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 Mylan

- A substância ativa é o tadalafil. Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose anidra (ver secção 2 “Tadalafil Mylan contém lactose”), poloxâmico 188, celulose microcristalina (pH101), povidona (K-25), croscarmellose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra.  
Revestimento por película: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), triacetina.

### Qual o aspeto de Tadalafil Mylan e conteúdo da embalagem

Tadalafil Mylan 10 mg é um comprimido amarelo-claro, revestido por película, redondo, biconvexo, marcado com “M” numa das faces e “TL3” na outra face.

Tadalafil Mylan 10 mg está disponível em embalagens blister contendo 4, 12 e 24 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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### Fabricante

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Irlanda

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,  
Alemanha

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva (Lithuania)**

Viatris UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország (Hungary)**

Viatris Healthcare Kft.  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti (Estonia)**

Viatris OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα (Greece)**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**Österreich**

Viatris Austria GmbH  
Tel: + 43 1 86390

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatris Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska (Croatia)**

Viatris Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Viatris Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatris d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland**

**Viatri OY**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος (Cyprus)**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Sverige**

Viatri AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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 doente

### Tadalafil Mylan 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 indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Tadalafil Mylan e para que é utilizado**

Tadalafil Mylan 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. O tadalafil tem mostrado que melhora significativamente a capacidade para obter um pénis duro e ereto adequado à atividade sexual.

Tadalafil Mylan contém a substância ativa tadalafil, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual, Tadalafil Mylan 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 Mylan não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que o tadalafil 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 Mylan**

##### **Não tome Tadalafil Mylan**

- se tem alergia a tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se 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”). O tadalafil 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.
- se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- se teve um acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.
- se 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 artrítica (NAION), uma doença descrita como “acidente vascular ocular”.

- se estiver a tomar riociguat. Este fármaco 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 PDE5, como Tadalafil Mylan, 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 Mylan

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 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 Mylan, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda de audição repentina foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda de audição repentina, pare de tomar Tadalafil Mylan e contacte imediatamente o seu médico.

Tadalafil Mylan não se destina a ser utilizado por mulheres

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Tadalafil Mylan**

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

Não tome Tadalafil Mylan se já estiver a tomar nitratos.

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

- um bloqueador alfa (utilizado no tratamento da tensão arterial alta ou sintomas urinários associados à hiperplasia benigna da próstata).
- 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 (para tratar infeções por fungos) e inibidores da protease para o tratamento da SIDA ou das infeções por VIH.
- fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (medicamentos anticonvulsivantes).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina ou itraconazol.
- outros tratamentos para a disfunção erétil.

**Tadalafil Mylan com bebidas e álcool**

Sumo de toranja pode prejudicar o bom funcionamento de Tadalafil Mylan e deve ser tomado com precaução. Para mais informações, fale com o seu médico.

Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar Tadalafil Mylan, 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.

**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 em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos comprimidos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

**Tadalafil Mylan contém lactose**

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

**Tadalafil Mylan contém sódio**

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

**3. Como tomar Tadalafil Mylan**

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

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

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

Os comprimidos de Tadalafil Mylan são para administração oral apenas nos homens. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

**Se tomar mais Tadalafil Mylan do que deveria:**

Contacte 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 manifestem em todas as pessoas.

Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

**Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de utilizar 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 (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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Outros efeitos indesejáveis foram notificados:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 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 100 pessoas)

- tonturas, dores de estômago, enjoos, 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, dos pés ou dos tornozelos e sensação de cansaço.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- desmaios, convulsões e perda de memória passageira, inchaço nas pálpebras, 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 transpiração.

Ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral também foram notificados raramente em homens a tomar tadalafil. A maioria destes homens tinha 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. 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 central distorcida, turva, desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Os efeitos indesejáveis de tonturas foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 75 anos de idade a tomar tadalafil. Casos de diarreia foram notificados mais frequentemente em homens com mais de 65 anos de idade a tomar tadalafil.

**Comunicação 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 Mylan

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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 Mylan

- A substância ativa é o tadalafil. Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose anidra (ver secção 2 “Tadalafil Mylan contém lactose”), poloxâmero 188, celulose microcristalina (pH101), povidona (K-25), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, sílica coloidal anidra.  
Revestimento por película: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), triacetina.

### Qual o aspeto de Tadalafil Mylan e conteúdo da embalagem

Tadalafil Mylan 20 mg é um comprimido amarelo-claro, revestido por película, redondo, biconvexo, marcado com “M” numa das faces e “TL4” na outra face.

Tadalafil Mylan 20 mg está disponível em embalagens blister contendo 2, 4, 8, 12 e 24 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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

#### Fabricante

McDermott Laboratories Ltd. t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road  
Dublin 13  
Irlanda

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,

## Alemanha

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

### **België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva (Lithuania)**

Viatris UAB

Tel: + 370 5 205 1288

### **България (Bulgaria)**

Майлан ЕООД

Тел: + 359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország (Hungary)**

Viatris Healthcare Kft.

Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatris ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

### **Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

### **Nederland**

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

### **Eesti (Estonia)**

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Viatris AS

Tel: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα (Greece)**

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

### **Österreich**

Viatris Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

### **España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

### **Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

### **France**

Viatris Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

### **Hrvatska (Croatia)**

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

### **România**

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

### **Ireland**

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

### **Slovenija**

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland**

**Viatri OY**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος (Cyprus)**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Sverige**

Viatri AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

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