

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **INVICTUS 5 mg** contiene:
Tadalafilo 5 mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto de **INVICTUS 20 mg** contiene:
Tadalafilo 20 mg
Excipientes c.s.

INDICACIONES

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que **INVICTUS** sea eficaz en el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesario que haya estimulación sexual.

Sólo para 5 mg: Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de la próstata en hombres adultos.

INVICTUS no está indicado en mujeres.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Disfunción eréctil en hombres adultos**

Generalmente la dosis recomendada es de 10 mg administrada antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En los pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produce un efecto adecuado, se puede intentar una dosis de 20 mg. Puede ser administrado al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia de administración máxima recomendada es de una vez al día.

Tadalafilo 10 mg y 20 mg está destinado a ser utilizado antes de la actividad sexual, y no se recomienda el uso diario continuo.

En pacientes en los que se prevé el uso frecuente de Tadalafilo (por ejemplo, por lo menos dos veces por semana), puede considerarse adecuado un régimen de una vez al día con las dosis más bajas de Tadalafilo, en base a la elección del paciente y en la evaluación del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis puede reducirse a 2,5 mg una vez al día, sobre la base de la tolerabilidad individual.

La adecuación de la continuación del uso en régimen diario debe reevaluarse periódicamente.

Hiperplasia benigna de próstata en adultos (sólo para tadalafilo 5 mg)

La dosis recomendada es 5 mg tomada aproximadamente a la misma hora del día, todos los días, con o sin alimentos. Para adultos con complicaciones de hiperplasia benigna de próstata y la disfunción eréctil, la dosis recomendada es también de 5 mg tomada

aproximadamente a la misma hora del día, todos los días. Los pacientes que no pueden tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una terapia alternativa ya que la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata no ha sido demostrada.

Poblaciones especiales**Hombres de edad avanzada**

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

Hombres con insuficiencia renal**Para tadalafilo de 20 mg:**

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado.

En pacientes con insuficiencia renal grave, 10 mg es la dosis máxima recomendada. En pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda una dosis de una vez al día de tadalafilo (ver advertencias y precauciones y propiedades farmacocinéticas)

Para tadalafilo 5 mg:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado. En pacientes con insuficiencia renal grave, 10 mg es la dosis máxima recomendada para el tratamiento "a demanda". Tanto la dosis diaria de 2,5 ó 5 mg de tadalafilo para disfunción eréctil o hiperplasia benigna de próstata no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave. (Ver advertencias y precauciones y propiedades farmacocinéticas).

Hombres con insuficiencia hepática**Para tadalafilo 20 mg:**

La dosis recomendada de tadalafilo es 10 mg tomada antes de la actividad sexual prevista y con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). Cuando se prescribe, debe efectuarse una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo por el médico prescriptor.

No hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis una vez al día, no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática; así, si se prescribe, debe efectuarse una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo por el médico prescriptor. (Ver advertencias y precauciones y propiedades farmacocinéticas).

Para tadalafilo 5 mg:

Para el tratamiento de la disfunción eréctil "a demanda", la dosis recomendada de tadalafilo es 10 mg tomada antes de la actividad sexual prevista y con o sin alimentos.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). Cuando se prescribe, debe efectuarse una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo por el médico prescriptor.

No hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

La dosis una vez al día con tadalafilo para el tratamiento de disfunción eréctil e hiperplasia benigna de próstata no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática; si se prescribe, se debe realizar una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo por el médico prescriptor. Ver advertencias y precauciones y propiedades farmacocinéticas).

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Tadalafilo en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

INVICTUS está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a tadalafilo o algún componente de la formulación (ver lista de excipientes).

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos.

Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, **INVICTUS** está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver interacciones con otros medicamentos y forma de administración).

INVICTUS, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual no está recomendada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- Pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

INVICTUS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver advertencias y precauciones).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Antes de iniciar el tratamiento con INVICTUS

Para tadalafilo 20mg

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico, se deberá realizar una historia médica y un examen físico objetivo, a fin de diagnosticar disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Para tadalafilo 5mg

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico, se deberá realizar una historia médica y un examen físico objetivo, a fin de diagnosticar la disfunción eréctil o la Hiperplasia benigna de la próstata y determinar las causas potenciales subyacentes.

Antes de iniciar un tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben considerar la condición cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. Tadalafilo posee propiedades vasodilatadoras que resultan en disminuciones leves y transitorias de la presión (Ver propiedades farmacodinámicas) y, como tal, potencian el efecto hipotensor de los nitratos (ver contraindicaciones)

Para tadalafilo 5mg

Antes de iniciar un tratamiento con tadalafilo para la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes deben ser evaluados para excluir la presencia de carcinoma de próstata y deben evaluarse cuidadosamente en relación con las complicaciones cardiovasculares (ver contraindicaciones).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de las posibles causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado después de una evaluación médica adecuada. Se desconoce si tadalafilo es eficaz en pacientes que han sido sometidos a una cirugía pélvica o prostatectomía radical con ablación de nervios.

Cardiovascular

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Para tadalafilo 5 mg

En pacientes que toman medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo puede inducir una disminución de la presión arterial. Al iniciar un tratamiento diario con **INVICTUS**, se debe evaluar las consideraciones clínicas adecuadas para un posible ajuste de dosis del tratamiento antihipertensivo.

En pacientes que están tomando alfa 1 bloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). No se recomienda la combinación de **INVICTUS** y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente que, en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con **INVICTUS**, consultar con un médico inmediatamente (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal y hepática (para tadalafilo 5mg)

Debido a un aumento de la exposición a tadalafilo (AUC), una experiencia clínica limitada y la falta de capacidad de influir en la depuración a través de la diálisis, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo en pacientes con Insuficiencia renal grave.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). La administración una vez al día de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o hiperplasia benigna de próstata no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia de este grupo. Cuando se prescribe tadalafilo, el médico prescriptor debe realizar una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo.

Insuficiencia hepática (Para tadalafilo 20 mg):

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). Cuando se prescribe tadalafilo, el médico prescriptor debe realizar una cuidadosa evaluación individual beneficio/riesgo.

Priapismo y deformación anatómica del pene

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

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

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba **INVICTUS** a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

INVICTUS y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar **INVICTUS** en dichas combinaciones.

Lactosa

INVICTUS contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la Cmax aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmax para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la Cmax. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la Cmax. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de uva deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver Advertencias y Precauciones).

Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección reacciones adversas podría verse aumentada.

Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones

farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, reduce el AUC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver Contraindicaciones). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de tadalafilo (2,5 mg-20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. En tales circunstancias, sólo debe administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

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

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio

(amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes – ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén tratados con medicamentos antihipertensivos.

Riociguat

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

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP (hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej. R-warfarina)

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

Aspirina

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

Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

El uso de **INVICTUS** no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver datos pre clínicos sobre seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **INVICTUS** durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. **INVICTUS** no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es poco probable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver propiedades farmacodinámicas y datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con tadalafilo de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 8.022 pacientes tratados con tadalafilo y 4.422 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras

(<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Ver cuadro anexo 1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe

SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5 por sus siglas en inglés)

Mecanismo de acción

Para tadalafilo 20mg

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanósil monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Esto resulta en una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Para tadalafilo 5 mg

Tadalafilo es un inhibidor selectivo y reversible de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato de guanósina cíclica (GMPc). Cuando la estimulación sexual provoca la liberación de ácido nítrico, la inhibición de la PDE5 por el tadalafilo, produce un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Esto resulta en una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciéndose así una erección. Tadalafilo no tiene efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de estimulación sexual.

El efecto de la inhibición de la PDE5 en la concentración de cGMP en los cuerpos cavernosos también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y los vasos que las irrigan. La relajación vascular aumenta la perfusión sanguínea, lo que puede ser el mecanismo por el cual los síntomas de la hiperplasia benigna de la próstata se reducen.

Estos efectos vasculares pueden ser complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y por la relajación del músculo de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Para Tadalafilo 20mg

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a Tadalafilo. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, Tadalafilo mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación

con el placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición decúbito (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como de pie (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

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

Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

El tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg fueron evaluados en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población general con disfunción eréctil, el 81 % de los pacientes informó de que tadalafilo había mejorado sus erecciones en comparación con un 35% con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban tadalafilo (86%, 83% y 72% para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45%, 42% y 19% respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales, el 75% de las tentativas de coito fueron satisfactorias en los pacientes tratados con tadalafilo en comparación con un 32 % con placebo.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48% en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17% en los pacientes del grupo placebo.

Para tadalafilo 5mg

Tadalafilo administrado a individuos sanos no produjo diferencias significativa en comparación con el placebo, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica evaluada en posición decúbito (disminución máxima de las medias de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente), en la presión

arterial sistólica y en la presión arterial diastólica en la posición de pie (disminución máxima de los promedios de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente) y no tuvo un cambio significativo en la frecuencia cardíaca.

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

Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Disfunción eréctil

Se realizaron tres ensayos clínicos con tadalafilo en 1054 pacientes en un entorno con características "de casa" para definir el tiempo de respuesta. Tadalafilo demostró una mejora estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad de tener relaciones sexuales exitosas hasta 36 horas después de la dosis, así como como la capacidad para alcanzar y mantener erecciones para relaciones sexuales bien balanceadas, en comparación con placebo, luego de 16 minutos después de la dosis.

En un estudio de 12 semanas efectuado en 186 pacientes con disfunción eréctil secundaria a lesiones en la médula espinal (142 con tadalafilo, 44 con placebo), tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil llevando a una proporción promedio de intentos exitosos por individuo del 48% en pacientes tratados con tadalafilo 10 ó 20 mg (dosis flexible a pedido) en comparación con el 17% en pacientes tratados con placebo.

El tadalafilo en dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg tomado una vez al día fue inicialmente evaluado en 3 ensayos clínicos con 853 pacientes de edades (entre 21- 82 años) y de varias etnias, con disfunción eréctil de diferente gravedad (leve, moderada, grave) y de varias etnias. En los dos estudios primarios de eficacia en la población general, el promedio por individuo, de intentos de relaciones sexuales exitosas fue de 57% y 67% con tadalafilo 5 mg, 50% con tadalafilo 2,5 mg, en comparación con el 31% y el 37% con placebo. En el estudio en pacientes con disfunción eréctil secundaria a la diabetes, la media por individuo de intentos con éxito, fue de 41% y 46% con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg, respectivamente, en comparación con el 28% con placebo. La mayoría de los pacientes en estos tres estudios eran pacientes que habían respondido al anterior tratamiento a pedido con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes nunca antes tratados con inhibidores de la PDE5, fueron aleatorizados para tomar tadalafilo 5 mg una vez por día versus el placebo. La

media por persona de intentos de relaciones sexuales satisfactoria fue del 68% para los pacientes que toman tadalafilo, en comparación con el 52% de los pacientes que tomaban placebo.

Hiperplasia benigna de próstata

Tadalafilo se ha estudiado en 4 ensayos clínicos de 12 semanas, incluyendo más de 1500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejora de acuerdo con la escala internacional de síntomas de la próstata con Tadalafilo 5 mg en los cuatro estudios fue -4.8, -5.6, -6.1 y -6.3 comparando con -2.2, -3.6, -3.8 y -4.2 en el placebo. La mejora, de acuerdo con la escala internacional de los síntomas de la próstata, ocurrió después de 1 semana. En uno de los estudios, que también incluía tamsulosina 0,4 mg como comparador activo, la mejora de acuerdo con la escala internacional de síntomas de la próstata con tadalafilo 5 mg, tamsulosina y placebo fueron -6.3, -5.7 y -4.2, respectivamente.

Uno de estos estudios evaluó las mejoras en la disfunción eréctil y en los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de la próstata en pacientes con ambas complicaciones. Las mejoras en el ámbito de la función eréctil de acuerdo con el índice internacional de la función eréctil y con el total de la escala internacional de síntomas de la próstata en este estudio fue de 6.5 y -6.1 con tadalafilo 5 mg comparado con 1.8 y -3,8 con placebo, respectivamente. El promedio individual de la proporción de intentos de actividad sexual exitosa fue de 71.9% con tadalafilo 5 mg comparando con el 48.3% en el placebo.

El mantenimiento del efecto fue evaluado en una extensión abierta en uno de los estudios, que demostró que la mejora en la escala internacional de síntomas de la próstata observada en 12 semanas se mantuvo hasta 1 año de tratamiento adicional con tadalafilo 5 mg.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63L, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

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

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática

Para tadalafilo 5mg

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A y B de Child-Pugh), es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en

pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No hay datos disponibles sobre la administración de tadalafilo en el régimen terapéutico de una vez al día a pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de tadalafilo se prescribe una vez al día, el médico debe realizar una cuidadosa evaluación beneficio/riesgo del paciente.

Para tadalafilo 20mg

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C).

En caso de prescribirse tadalafilo en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el

fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

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

LISTA DE EXCIPIENTES

Cellactose 80 (lactosa monohidrato, celulosa en polvo), lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry Y-1-18128-A blanco (hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio) y óxido de hierro amarillo.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicado en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

FECHA DE REVISIÓN

Septiembre del 2017

Roemmers S.A.I.C.F.
Industria Argentina
Importado por: Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima – Perú



Anexo 1.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ⁽²⁾
Trastornos del sistema nervioso			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ⁽¹⁾ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ⁽¹⁾ , Migraña ⁽²⁾ , Convulsione ⁽²⁾ , Amnesia transitoria
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ⁽²⁾ , Obstrucción vascular retiniana ⁽²⁾
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Sordera súbita
Trastornos cardiacos ¹			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ⁽²⁾ , Arritmia ventricular ⁽²⁾
Trastornos vasculares			
	Rubor	Hipotensión ⁽³⁾ , Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Rash	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson ⁽²⁾ , Dermatitis exfoliativa ⁽²⁾ , Hiperhidrosis (sudoración)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico ⁽¹⁾ , Edema periférico, Fatiga	Edema facial ⁽²⁾ , Muerte cardiaca súbita ^(1, 2)

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver Advertencias y Precauciones).

(2) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos de tadalafilo controlados con placebo.

(3) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.