

COMPOSICIÓN

Cada comprimido masticable contiene:

Tadalafilo 20 mg

Excipientes c.s.

INDICACIONES

Indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que este fármaco sea eficaz, se requiere estimulación sexual. Este medicamento no está indicado para mujeres.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración oral.

Uso en hombres adultos

La dosis recomendada de este medicamento es de 10 mg y debe masticarse con o sin comidas antes de la actividad sexual esperada.

En los pacientes en los que el tadalafilo 10 mg no muestra un efecto suficiente, se pueden probar 20 mg. Este medicamento se puede administrar al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

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

No se ha establecido la seguridad a largo plazo después de una dosis diaria prolongada, y no se recomienda la administración diaria continua de este medicamento porque el efecto de este medicamento generalmente dura más de un día.

Usar en hombres de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en hombres con insuficiencia renal.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave es de 10 mg.

Uso en hombres con disfunción hepática.

La dosis recomendada de este medicamento es de 10 mg, tomados con o sin comida antes de la actividad sexual esperada. Los datos clínicos sobre la seguridad de este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) son limitados. No hay datos sobre dosis superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en hombres con diabetes.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes.

Este medicamento no debe ser utilizado por personas menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

1) La administración de este fármaco está contraindicada en pacientes que toman cualquier forma de preparaciones de nitrato orgánico de forma regular y/o intermitente. En ensayos clínicos, se ha demostrado que tadalafilo aumenta la acción hipotensora del nitrato. Dado que el tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, temporalmente reduce ligeramente la presión arterial. Como resultado, aumenta la acción reductora de la presión arterial del nitrato. Se cree que esto es el resultado del efecto combinado de nitrato y tadalafilo sobre la vía del óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

2) Los medicamentos para tratar la disfunción eréctil, incluido este fármaco, no deben usarse en hombres con enfermedades cardíacas para quienes no se recomienda la actividad sexual. Los médicos deben considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

3) 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 hayan sufrido un infarto de miocardio en los últimos 90 días.
- Pacientes con angina inestable o angina que ocurrió durante las relaciones sexuales.
- Pacientes que hayan tenido insuficiencia cardíaca de Clase 2 o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (<90/50 mmHg) o hipertensión no controlada (> 170/100 mmHg)
- Pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

4) Los pacientes con enfermedad retiniana degenerativa genética conocida, incluida la retinitis pigmentosa, no se incluyeron en el ensayo clínico, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento.

5) Este medicamento no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad al tadalafilo o cualquiera de sus componentes.

6) Dado que no se han estudiado la seguridad y eficacia de este fármaco y otros regímenes de tratamiento de la disfunción eréctil, no se recomienda la coadministración con otros regímenes de tratamiento de la disfunción eréctil.

7) Este medicamento no debe administrarse a pacientes con pérdida visual en un ojo debido a 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.

8) Cuando se coadministran inhibidores de la PDE5, incluyendo este fármaco y un estimulador de la GC (estimulador de guanilato ciclasa) (p. Ej., Riociguat), el efecto reductor de la presión arterial del estimulador de GC (estimulador de guanilato ciclasa) puede aumentar, por lo que la administración concomitante está contraindicada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias:

1) Un paciente que tenga la intención de administrar este medicamento debe someterse a un historial médico y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar la posible causa subyacente antes de considerar la terapia farmacológica.

2) Debido al riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual, antes de iniciar el tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar la condición cardiovascular del paciente. Los pacientes que experimenten síntomas relacionados con enfermedades cardiovasculares después de iniciar la actividad sexual deben abstenerse de tener más actividad sexual y deben informar a su médico.

3) En esta clase de medicamentos, rara vez se han informado erecciones que duran más de 4 horas y priapismo (erecciones con dolor de más de 6 horas). Si la erección dura más de 4 horas, se debe advertir al paciente que busque asistencia médica de inmediato.

4) Cuando se toman todas las formas de preparaciones de nitrato o donantes de nitrato (nitroglicerina, nitrato de amilo, nitrato de isosorbida) antes, durante y después de la administración de este medicamento, la acción hipotensora aumenta y es excesiva. El paciente no debe administrarse preparaciones de nitrato ni donantes de nitrato antes de prescribir este medicamento, y se recomienda precaución de no administrar preparaciones de nitrato y donantes de nitrato durante y después de la administración de este medicamento.

5) Durante los estudios clínicos y/o las investigaciones posteriores a la comercialización de este fármaco, se produjeron eventos cardiovasculares graves, incluidos infarto de miocardio, paro cardíaco agudo, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La hipertensión y la hipotensión (incluida la hipotensión postural) también fueron raras en los ensayos clínicos. La mayoría de los pacientes con estos eventos adversos tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Sin embargo, no se ha establecido claramente si estos eventos adversos están directamente relacionados con factores de riesgo cardiovascular o con ESTE MEDICAMENTO o actividad sexual o una combinación de estos factores u otros factores.

6) 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.

Para evaluar el efecto potencial de este fármaco sobre la espermatogénesis, se realizaron tres estudios clínicos en hombres que tomaron 10 mg de este fármaco al día durante 6 meses o 20 mg al día durante 6 meses o 9 meses, respectivamente. En dos de estos estudios, se observó una disminución en el recuento y la concentración de espermatozoides en asociación con el tratamiento con tadalafilo, que no pareció tener relevancia clínica. No se observaron cambios en la motilidad, morfología y otras medidas de la hormona estimulante del folículo de los espermatozoides.

7) Los pacientes con oclusión del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. Ej., Estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

Precauciones generales:

1) En caso de pérdida repentina de la visión en los ojos del paciente (uno o ambos ojos), el médico debe aconsejar al paciente que interrumpa el uso de inhibidores de la PDE5, incluido este fármaco, y busque atención médica. Estos síntomas pueden ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad rara que puede causar degeneración macular, incluida la pérdida permanente de la visión, e investigaciones posteriores a la comercialización. correlación tentativa con la administración de inhibidores de la PDE5. Según la literatura publicada, la incidencia anual de neuropatía óptica isquémica anterior no arterial es de 2,5-11,8 casos por 100.000 en hombres de 50 años o más.

En un estudio de observación de casos cruzados, se evaluó el riesgo de NAION con una clase de inhibidores de PED5 inmediatamente antes de la expresión de NAION (dentro de 5 vidas medias) en comparación con aquellos con inhibidores de PDE5 en un período anterior. El estudio sugirió un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de NAION, con un riesgo estimado de 2,15 (IC del 95%: 1,06; 4,34). Un ensayo similar informó resultados consistentes, con una estimación del riesgo de 2,27 (IC del 95%: 0,99, 5,20). Otros factores de riesgo de NAION, como la presencia de discos ópticos "densos" en estos ensayos, pueden haber contribuido al desarrollo de NAION. En raros informes posteriores a la comercialización o estudios observacionales, la asociación del uso de inhibidores de PDE5 con NAION no respalda una relación causal entre el uso de inhibidores de PDE5 y NAION (ver Reacciones adversas, sección 4).

Los médicos deben considerar si los pacientes con factores de riesgo de NSA preexistentes pueden verse afectados negativamente por la administración de inhibidores de la PDE5. Las personas que han experimentado previamente neuropatía óptica isquémica anterior no ártica tienen un mayor riesgo de neuropatía

óptica isquémica anterior no arterial recurrente. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar inhibidores de la PDE5, incluido este fármaco, en estos pacientes, y se debe administrar sólo cuando los beneficios esperados superen los riesgos.

2) Este medicamento no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Aunque no se ha demostrado que este fármaco prolongue el tiempo de hemorragia en voluntarios sanos, debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa después de evaluar el beneficio/riesgo.

3) Dado que tanto este fármaco como el alcohol tienen una acción vasodilatadora leve, la acción reductora de la presión arterial puede potenciarse cuando se administran en combinación. Los médicos deben informar a los pacientes que los signos y síntomas ortostáticos como aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, mareos y dolor de cabeza pueden ocurrir cuando se coadministran grandes cantidades de alcohol con este medicamento.

4) Si se produce una pérdida de audición repentina o una pérdida de audición (puede ir acompañada de tinnitus y mareos), el médico aconseja al paciente que suspenda el uso de inhibidores de la PDE5, incluido este medicamento, y que busque atención médica de inmediato.

5) No hay experiencia de uso clínico durante más de 2 años y 6 meses para tadalafil 5 mg una vez al día (limitado a tadalafil 5 mg como fármaco único).

INTERACCIONES

Como se muestra a continuación, se han realizado muchos estudios de interacción con tadalafil 10 mg y/o 20 mg. Con respecto a los estudios de interacción que utilizan solo la dosis de tadalafil 10 mg, no se puede excluir por completo la posibilidad de interacciones clínicamente significativas a dosis altas.

1) Efectos de otros fármacos sobre tadalafil

- Tadalafil es metabolizado principalmente por CYP3A4. El ketoconazol (200 mg por día), un inhibidor selectivo de CYP3A4, duplicó el AUC y la C_{max} de tadalafil (10 mg) y aumentó la C_{max} en un 15%, en comparación con los valores de AUC y C_{max} cuando se administró tadalafil solo. Ketoconazol (400 mg por día) y aumentó el AUC de tadalafil (20 mg) en 4 veces y la C_{max} en un 22%.

- Ritonavir (administrado 200 mg dos veces al día), un inhibidor de la proteasa que inhibe CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó el AUC de tadalafil (20 mg) sin cambiar la C_{max} .

- Aunque no se han estudiado interacciones específicas, se espera que otros inhibidores de proteasa como saquinavir y otros inhibidores de CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo aumenten las concentraciones plasmáticas de tadalafil y

deben administrarse con precaución. Como resultado, la incidencia de las reacciones adversas enumeradas en la Sección correspondiente puede aumentar.

- La rifampicina, un inductor de CYP3A4, redujo el AUC de tadalafil en un 88% en comparación con el valor de AUC de tadalafil solo (dosis de 10 mg). Esto puede disminuir la eficacia de tadalafil, pero se desconoce el alcance de la disminución. También se puede esperar que la administración concomitante con otros inductores de CYP3A4, como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, disminuya la concentración plasmática de tadalafil.

- Se desconoce el papel de los transportadores (p. Ej., Glicoproteína p) en la eliminación de tadalafil. Por tanto, también existe la posibilidad de interacción farmacológica por inhibición de transportadores.

- La administración concomitante de este medicamento con un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) resultó en una disminución marcada en la tasa de absorción de este medicamento sin cambios en la exposición (AUC) de este medicamento.

2) La acción del tadalafil sobre otras drogas.

- En ensayos clínicos, se ha demostrado que tadalafil (5 mg, 10 mg y 20 mg) aumenta la acción hipotensora de los nitratos. Por tanto, la administración de este fármaco está contraindicada en pacientes que toman cualquier forma de preparaciones de nitrato orgánico de forma regular y/o intermitente. Según los resultados del ensayo clínico, cuando a 150 pacientes se les administró tadalafil a 20 mg diarios durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina por vía sublingual en varios momentos, esta interacción duró más de 24 horas y 48 horas después de la última administración de tadalafil, ya no apareció. Por tanto, si la administración de nitrato es médicamente necesaria para un paciente que ha recibido este fármaco (tadalafil 2,5 mg-20 mg) en una situación potencialmente mortal, es necesario esperar al menos 48 horas después de la última administración de este fármaco. puede ser considerado. La administración de nitratos en tales circunstancias debe ir acompañada de una estrecha supervisión médica con una monitorización hemodinámica adecuada.

- No se espera que tadalafil inhiba de forma significativa o induzca un aclaramiento clínicamente significativo de los fármacos metabolizados por las isoformas del CYP450. Los ensayos clínicos confirmaron que tadalafil no inhibe ni induce las isoformas CYP450, incluidas CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

- Tadalafil (10 mg, 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina (sustrato CYP2C9), y el tiempo de protrombina inducido por tadalafil (warfarina) no se vio afectado.

- Tadalafil (10 mg, 20 mg) no aumentó el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico.

- Se investigó en estudios de farmacología clínica el potencial de tadalafilo para aumentar la acción hipotensora de los fármacos antihipertensivos. Bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (enalapril), bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), bloqueantes del receptor de angiotensina II (diversas formas y dosis, diuréticos tiazídicos o únicos) (tiazidas), bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta y/o en combinación con bloqueadores alfa). tadalafilo (10 mg excluyendo los estudios con bloqueadores de los receptores de angiotensina II y amlodipino aplicado a una dosis de 20 mg) no tuvo una interacción clínicamente significativa con ningún fármaco de esta clase.

- En otro estudio de farmacología clínica, se administró tadalafilo 20 mg en combinación con hasta 4 fármacos antihipertensivos. Se encontró que los cambios en la presión arterial ambulatoria en pacientes tratados con múltiples fármacos antihipertensivos estaban relacionados con el grado de control de la presión arterial. En este sentido, en pacientes con mal control de la presión arterial, la disminución fue mayor, aunque esta disminución de la presión arterial no se asoció a síntomas hipotensores en la mayoría de los pacientes. En pacientes con presión arterial bien controlada, la disminución de la presión arterial fue pequeña y similar a la de las personas sanas.

- En pacientes que toman medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo 20 mg puede causar una disminución de la presión arterial, que (excepto los alfabloqueantes, ver más abajo) es generalmente insignificante y no se considera clínicamente significativo. Como resultado del análisis de los datos del ensayo clínico de fase 3, no hubo diferencia en las reacciones adversas entre el grupo de pacientes que tomaron fármacos antihipertensivos en combinación con este fármaco y el grupo de pacientes que tomaron este fármaco sin fármacos antihipertensivos. Sin embargo, cuando se utilizan concomitantemente medicamentos antihipertensivos, se debe dar a los pacientes un consejo clínico apropiado sobre la posibilidad de reducir la presión arterial.

- El efecto hipotensor de la doxazosina aumentó significativamente en pacientes que recibieron en combinación el bloqueador del receptor alfa (1) - adrenérgico, doxazosina (4 mg u 8 mg al día) y tadalafilo (5 mg una vez al día o una administración única de 20 mg). Este efecto todavía era visible hasta 12 horas después de la administración y pueden aparecer síntomas como desmayos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de tadalafilo y doxazosina.

- En un estudio de interacción con un número limitado de voluntarios sanos, ensayos clínicos de tadalafilo (10 mg, 20 mg) y alfuzosina o tamsulosina, bloqueador selectivo de los receptores alfa (1A)-adrenérgicos No se notificaron cambios significativos en la presión arterial. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes tratados con alfabloqueantes y especialmente en

ancianos. El tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja y ajustarse gradualmente.

- La concentración de alcohol (concentración sanguínea máxima media de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no hubo cambios en la concentración de tadalafilo a las 3 horas después de la coadministración de alcohol.

El alcohol se administró de manera que se maximizara el efecto de absorción (ayuno durante la noche y sin comida hasta 2 horas después de la administración del alcohol). Cuando se coadministraron tadalafilo (20 mg) y alcohol, tadalafilo no aumentó la disminución de la presión arterial media inducida por dosis altas de alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol al 40% [vodka] en un hombre de 80 kg), pero en algunos pacientes se observó vértigo satélite e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con una dosis baja de alcohol (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y aparecieron mareos con una frecuencia similar a cuando se administró con alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

- Se ha demostrado que el tadalafilo aumenta la biodisponibilidad oral del etinilestradiol. Aunque la importancia clínica es incierta, se puede esperar un aumento similar con la administración oral de terbutalina.

- En un estudio de farmacología clínica, no hubo interacción farmacocinética cuando se administró tadalafilo 10 mg junto con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa). El único efecto farmacodinámico fue un ligero aumento de la frecuencia cardíaca (3,5 lpm). En este estudio, esta acción fue insignificante y no tuvo importancia clínica, pero esta acción debe considerarse cuando se coadministra con estos medicamentos.

- No se han realizado estudios específicos de interacción con fármacos antidiabéticos.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Administración a mujeres embarazadas, lactantes y niños.

1) Este medicamento no se puede usar en mujeres, recién nacidos y niños.

2) En experimentos con animales en ratas, el tadalafilo y/o sus metabolitos pasaron a través de la placenta y fueron secretados a la leche en una concentración 2,4 veces mayor que la detectada en sangre. No se ha estudiado el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas.

3) No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones administrados hasta 1000 mg/kg/día.

Efecto sobre la conducción y el uso de las máquinas

Se esperan efectos nulos o insignificantes de este medicamento sobre la conducción y/o el uso de máquinas. No se han realizado estudios específicos para evaluar estos efectos potenciales. Aunque la incidencia de mareos es similar en los grupos de placebo y tadalafilo en los ensayos clínicos, los pacientes deben saber cómo responden a este medicamento antes de conducir u operar maquinaria.

Administrar con precaución a los siguientes pacientes:

1) Pacientes con una deformidad anatómica del pene (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o pacientes con condiciones que predisponen a la anquilosación del pene (anemia de células falciformes, mieloma múltiple) (mieloma múltiple o leucemia), el tratamiento para la disfunción eréctil, incluido este medicamento, debe ser administrado con precaución.

2) Debido al aumento de la exposición a tadalafilo (AUC), los datos clínicos limitados y el aclaramiento insuficiente por diálisis, no se recomienda el uso una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave.

3) Los datos clínicos sobre la seguridad de este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) son limitados, por lo que el médico debe evaluar cuidadosamente cada beneficio/riesgo, y en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis no debe exceder los 10 mg.

Cuando se prescribe tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática, no se dispone de datos sobre la dosis de tadalafilo una vez al día, el médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio/riesgo individual.

4) Cuando este fármaco se coadministra a pacientes que toman bloqueadores alfa (1) como doxazosina, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas de hipotensión. Por tanto, no se recomienda la coadministración de tadalafilo con alfabloqueantes.

5) En pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicina), se debe tener precaución, ya que se observó un aumento en la exposición a tadalafilo (AUC) cuando se coadministró este fármaco. En el caso de la coadministración de este fármaco con un inhibidor potente de CYP3A4, la dosis máxima de este fármaco no debe exceder los 10 mg y no se debe volver a administrar dentro de las 72 horas posteriores a la administración de este fármaco.

6) La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de la posible causa subyacente y la identificación de un tratamiento apropiado seguido de una evaluación médica adecuada. No se sabe si este fármaco es eficaz en pacientes sometidos a prostatectomía radical sin conservación de nervios.

REACCIONES ADVERSAS

1) Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, la tasa de incidencia de reacciones adversas observadas en el ensayo clínico de un fármaco no puede compararse directamente con la tasa observada en el ensayo clínico de otro fármaco, y es posible que no refleje la tasa observada en los ensayos clínicos reales.

El tadalafilo se ha administrado a más de 9.000 hombres en ensayos clínicos realizados en todo el mundo. En los ensayos clínicos del régimen de una vez al día, un total de 1434, 905 y 115 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 1 año y 2 años, respectivamente. En cuanto al régimen de dosificación, más de 1300 y 1000 fueron tratados durante al menos 6 meses y 1 año, respectivamente.

Si es necesario, régimen de dosificación para la disfunción eréctil

En 8 ensayos clínicos importantes controlados con placebo realizados durante un período de 12 semanas, la edad media de los pacientes tratados con ESTE MEDICAMENTO fue de 59 años (22-88 años), y la tasa de interrupción debido a eventos adversos fue del 3,1% en los pacientes tratados con ESTE MEDICAMENTO 10 o 20 mg frente al 1,4% en el grupo de placebo.

En un ensayo clínico controlado con placebo, se informaron las siguientes reacciones adversas cuando ESTE FÁRMACO se administró en un régimen según las necesidades según lo recomendado en un ensayo clínico controlado con placebo (Tabla 1).

Ver cuadro anexo 1.

Dosificación una vez al día para la disfunción eréctil.

En 3 ensayos clínicos controlados con placebo realizados durante 12 o 24 semanas, la edad media de los pacientes tratados con ESTE MEDICAMENTO fue de 58 años (edades 21-82), y la tasa de interrupción debido a eventos adversos en pacientes tratados con ESTE MEDICAMENTO fue de 4,1 % en comparación con el 2,8% de los pacientes que recibieron placebo.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos realizados durante 12 semanas (ver Tabla 2).

Ver cuadro anexo 2.

Los siguientes eventos adversos se informaron durante 24 semanas en un ensayo clínico controlado con placebo (ver Tabla 3).

Ver cuadro anexo 3.

Uso una vez al día para pacientes con hiperplasia prostática benigna, hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil

En tres ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo de 12 semanas (de los cuales 2 pacientes tenían hiperplasia prostática benigna y 1 paciente tenía hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil), la edad media fue de 63 años (44-93 años) y la tasa de interrupción debido a eventos adversos fue del 3,6% en comparación con el 1,6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento informadas por al menos dos pacientes tratados con ESTE MEDICAMENTO fueron: dolor de cabeza, dolor epigástrico y mialgia. Se han notificado las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 4).

Ver cuadro anexo 4.

Además, los eventos adversos menos frecuentes (<1%) en ensayos clínicos controlados de hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna fueron: reflujo gastroesofágico, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, artralgia y espasmo muscular.

Se informó dolor de espalda o mialgia en las frecuencias enumeradas en las Tablas 1-4. En los estudios de farmacología clínica de ESTE MEDICAMENTO, el dolor de espalda o la mialgia se produjeron generalmente entre 12 y 24 horas después de la administración y, por lo general, se resolvieron en 48 horas. El dolor lumbar/mialgia asociado con la administración de ESTE MEDICAMENTO se caracteriza por molestias difusas bilaterales en la zona lumbar, la cadera, el muslo o los músculos lumbares, agravada por la posición supina (de lado). En general, el dolor se informó como leve o moderado y se resolvió sin tratamiento médico, pero el dolor de espalda severo se informó con poca frecuencia (<5% de todos los informes). Cuando está indicado un tratamiento médico, el acetaminofén o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son generalmente eficaces, pero en un subconjunto de sujetos que requieren tratamiento, se han utilizado analgésicos narcóticos leves (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente el 0,5% de todos los sujetos tratados con el régimen según las necesidades interrumpieron el tratamiento como resultado de dolor de espalda/mialgia. En un ensayo de extensión abierto de 1 año, se informó espalda y mialgia en el 5,5% y el 1,3% de los pacientes, respectivamente. No hubo evidencia de una etiología preexistente médicamente significativa como resultado de las pruebas de diagnóstico, incluida la evaluación de inflamación, daño muscular o daño renal. Las tasas de incidencia en el régimen de una vez al día para la disfunción eréctil, la hiperplasia prostática benigna y la hiperplasia/impotencia prostática benigna se enumeran en las Tablas 2, 3 y 4. En estudios de uso una vez al día, las reacciones adversas de dolor de espalda y mialgia fueron generalmente leves o moderadas, y la tasa de interrupción fue <1% para todas las indicaciones.

La frecuencia de los cambios en la visión de los colores fue poco común (<0,1% de los pacientes) en todos los ensayos tratados con ESTE MEDICAMENTO.

En ensayos clínicos controlados con placebo de dosificación a demanda para la disfunción eréctil, se

notificó diarrea con más frecuencia en pacientes de 65 años o más tratados con ESTE MEDICAMENTO. (2,5%)

Los siguientes son eventos adversos adicionales menos frecuentes (<2%) informados en ensayos clínicos controlados de ESTE MEDICAMENTO tomado una vez al día o según sea necesario. La relación causal entre estos eventos adversos y ESTE MEDICAMENTO no está clara. Se excluyen de esta lista los casos que son menores, que probablemente no estén relacionados con el uso de drogas y que no tengan sentido porque son inexactos.

- Todo el cuerpo: debilidad muscular, edema facial, fatiga, dolor, edema periférico.
- Sistema cardiovascular: angina de pecho, dolor torácico, hipotensión, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope, taquicardia.
- Sistema digestivo: valores anormales de las pruebas de función hepática, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento de la gamma glutamil transpeptidasa (GGTP), heces blandas, náuseas, dolor epigástrico, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.
- Sistema musculoesquelético: dolor articular, dolor de cuello.
- Sistema nervioso: mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, mareos.
- Riñón y sistema urinario: insuficiencia renal.
- Aparato respiratorio: disnea, hemorragia nasal, faringitis.
- Piel: picazón, erupción cutánea, sudoración.
- Oftalmología: visión borrosa, daltonismo, conjuntivitis (incluida hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento de la secreción lagrimal, edema palpebral.
- Audición: Pérdida o pérdida repentina de la audición, tinnitus.
- sistema genitourinario: aumento de la erección, erección espontánea del pene.

2) Experiencia de uso después de la comercialización en el extranjero.

Las siguientes reacciones adversas se confirmaron durante el período de uso después de la aprobación de este medicamento. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente a partir de una población de tamaño no especificado, no siempre es posible establecer una asociación causal con la exposición al fármaco o evaluar de manera confiable su frecuencia. Estos eventos adversos se incluyeron debido a su gravedad, frecuencia de informes, ninguna otra causa aparente o una combinación de estos factores.

Sistema cardiovascular y cerebrovascular: se han notificado en el período postcomercialización temporalmente eventos adversos cardiovasculares graves, que incluyen infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebrovascular, dolor torácico, palpitaciones, arritmias ventriculares y taquicardia, relacionados temporalmente con el uso de este fármaco. La mayoría, si no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

Se ha informado que la mayoría de estas reacciones adversas ocurren durante o inmediatamente después de la actividad sexual, y se ha informado que algunas ocurren inmediatamente después del uso de ESTE MEDICAMENTO sin actividad sexual. Se ha informado que otros eventos adversos ocurren horas o días después del uso y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos adversos están directamente relacionados con este medicamento, el comportamiento sexual, la enfermedad cardiovascular preexistente del paciente, una combinación de estos factores u otros factores.

Sistémicas: reacciones de hipersensibilidad que incluyen urticaria, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa.

Sistema nervioso: migrañas, convulsiones y recaídas, amnesia general transitoria.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), que causa pérdida visual que incluye defectos del campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana y pérdida visual permanente. Rara vez se ha informado después de la comercialización en relación con el uso y el momento. La mayoría, si no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo anatómicos o vasculares preexistentes para la expresión de NAION, incluidos, entre otros, los siguientes: relación copa/disco baja, disco apiñado), mayores de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia, tabaquismo.

Audición: se han informado casos de pérdida o pérdida repentina de la audición que se correlaciona temporalmente con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido ESTE MEDICAMENTO después de su comercialización. En algunos casos, se han informado afecciones médicas y otros factores que pueden desempeñar un papel importante en las reacciones adversas a la audición. En muchos casos, la información de seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estas reacciones adversas informadas están directamente relacionadas con el uso de este medicamento, relacionadas con los factores de riesgo existentes de pérdida auditiva en los pacientes, una combinación de estos factores u otros factores.

Sistema genitourinario - priapismo (consulte la Sección "Advertencias")

Sistema inmunológico: angioedema

3) Cuando este fármaco se administró una vez al día, las anomalías del electrocardiograma y la bradicardia sinusal primaria fueron ligeramente más altas que las del grupo placebo. La mayoría de las anomalías del ECG no se relacionaron con eventos adversos.

4) Resultados de la investigación posterior a la comercialización en Corea

① Resultados postcomercialización de tadalafilo 5 mg como fármaco único

- Como resultado de una encuesta posterior a la comercialización de 613 pacientes con disfunción eréctil durante 4 años para reexaminarlos en Corea, la incidencia de eventos adversos fue del 4,73% (29/613, 37) independientemente de la relación causal con el fármaco. Entre estos, la tasa de incidencia de reacciones adversas al fármaco que no pueden excluir una relación causal con este fármaco fue del 3,75% (23 pacientes/613 pacientes, 31 casos).
 - Las reacciones adversas al fármaco fueron dolor de cabeza 1,14% (7 pacientes/613 pacientes) [7 pacientes], mialgia 0,82% (5 pacientes/613 pacientes) [5 pacientes], rubor 0,65% (4 pacientes/613 pacientes) [4 casos], Enrojecimiento facial 0,49% (3 pacientes/613 pacientes) [3 pacientes], prurito, congestión nasal 0,33% cada uno (2 pacientes/613 pacientes) [2 pacientes], disestesia, alteraciones visuales, palpitaciones, dispepsia, edema facial 0,16 cada% (1 persona/613 personas) [1 caso].
 - No hubo reacciones adversas graves al medicamento.
 - La reacción adversa inesperada al fármaco se informó en el 0,16% (1 persona/613 pacientes) [1 caso] de discapacidad visual.

② Resultados postcomercialización de tadalafilo 10 mg, 20 mg como fármaco único

- Como resultado de una encuesta posterior a la comercialización de 10.500 pacientes durante 6 años para reexaminarlos en Corea, la tasa de incidencia de eventos adversos fue del 3,94% (414/10.500, 517) independientemente de la relación causal con el fármaco. Entre ellos, la tasa de incidencia de reacciones adversas al fármaco que no pueden excluir una relación causal con este fármaco fue del 3,47% (364 pacientes/10.500 pacientes, 461 casos).
 - Para las reacciones adversas a medicamentos, el dolor de cabeza y los sofocos fueron los más comunes con un 1,30% (136 personas/10.500 personas, 136 casos), respectivamente, indigestión 0,33% (35 personas/10.500 personas, 35 casos) y dolor muscular 0,19% (20 personas/10.500 pacientes, 21 casos), congestión nasal 0,12% (13 pacientes/10.500 pacientes, 13 casos), mareos 0,11% (12 pacientes/10.500 pacientes, 12 casos), dolor abdominal 0,07% (7 pacientes/10.500 pacientes, 7 casos), priapismo 0,06% (6 pacientes/10.500 pacientes, 6 casos), aumento del nitrógeno ureico en sangre 0,06% (6 pacientes/10.500 pacientes, 6 casos), taquicardia 0,05% (5 pacientes/10.500 pacientes, 5 casos), palpitaciones 0,04% (4 pacientes/10.500 pacientes, 4 casos), aumento del enrojecimiento de los ojos y SGPT (SGPT) en un 0,04% cada uno (4 pacientes/10.500 pacientes, 4 casos), presión torácica, vómitos, náuseas, aumento de la fosfatasa alcalina, fatiga 0,03% (3 pacientes/10.500 pacientes, 3 casos), rigidez en el cuello, dolor uretral, dolor de riñón, sequedad de boca, ardor de estómago, enfermedad gastrointestinal, somnolencia, aumento del recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, ansiedad, trastornos del sueño y disminución de la hemoglobina al 0,02% cada uno (2 pacientes/10.500

pacientes, 2 casos), dolor ocular 0,01% (1 paciente/10.500 pacientes, 2 casos), dolor torácico, artralgia, hiperventilación, hemorragia ocular, hinchazón de los párpados, hemorragia conjuntival, ojo seco, calambres abdominales, aumento de bilirrubina, trastorno de la eyaculación, dolor en los órganos reproductores externos, eritema, picor, trastorno del pene, rubor, polidipsia, infarto de miocardio, acúfenos, hemorragia nasal, sequedad nasal, aumento de creatinina en sangre, hipo, astenia, malestar abdominal, dolor abdominal, reacción alérgica, edema facial, la fiebre, el aumento de la SGOT y el aumento de la hemoglobina fueron del orden del 0,01% (1 paciente/10.500 pacientes, 1 caso).

- La reacción adversa grave al fármaco fue sofocos en el 0,02% (2 pacientes/10.500 pacientes, 2 casos).
- La incidencia de reacciones adversas inesperadas al fármaco fue del 0,31% (33 pacientes/10.500 pacientes, 37 pacientes), aumento del nitrógeno ureico en sangre en un 0,06% (6 pacientes/10.500 pacientes, 6 casos) y aumento de la fosfatasa alcalina del 0,03% (3 pacientes)/10,500 pacientes, 3 casos), rigidez en el cuello, aumento del recuento de glóbulos blancos, ansiedad, dolor uretral, dolor de riñón, hemoglobinocitopenia y trombocitopenia fueron 0.02% cada uno (2 pacientes/10,500 pacientes, 2 casos), hiperventilación, hemorragia conjuntival, ojos. Se investigó la sequedad, hemorragia ocular, poliposis, hipo, dolor del aparato reproductor externo, trastorno de la eyaculación, fiebre, trastorno del pene, ronquidos, aumento de creatinina en sangre, aumento de hemoglobina y eritema del 0,01% (1 paciente/10.500 pacientes, 1 caso).

5) Como resultado de la notificación voluntaria de efectos secundarios en Corea, los eventos adversos inesperados entre los eventos adversos que ocurrieron de manera estadísticamente significativa en comparación con los efectos secundarios que ocurrieron con otros medicamentos para los cuales se informaron efectos secundarios fueron los siguientes. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal con este fármaco.

- Medicamento ineficaz
- Todo el cuerpo: escalofríos
- Sistema musculoesquelético: dolor esquelético

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 S.A.C., farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe. Así mismo, se pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacciones adversas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia farmacovigilancia@minsa.gob.pe.

SOBREDOSIS

1) Se ha administrado una dosis única de hasta 500 mg a sujetos sanos y se han administrado múltiples dosis diarias de hasta 100 mg a los pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los encontrados con la dosis más baja.

2) En caso de sobredosis, implemente medidas de soporte estándar si es necesario. La hemodiálisis tiene poco efecto sobre la excreción de tadalafilo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA:

Tadalafilo es un inhibidor selectivo y reversible de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). La inhibición de la PDE5 por tadalafilo aumenta los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso cuando la estimulación sexual provoca la liberación local de óxido nítrico. Esto da como resultado la relajación del músculo liso y el flujo sanguíneo hacia el tejido del pene, lo que resulta en una erección. El tadalafilo es ineficaz en ausencia de estimulación sexual.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso cavernoso, el músculo liso vascular y visceral, el músculo esquelético, las plaquetas, los riñones, los pulmones y el cerebelo. El efecto de tadalafilo es mayor sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. El tadalafilo tiene una eficacia 10.000 veces mayor contra la PDE5 que la PDE1, PDE2 y PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos. Dado que la PDE3 es una enzima involucrada en la contractilidad cardíaca, esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más eficaz contra la PDE5 que la PDE6, que es una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo también tiene una eficacia más de 10,000 veces mayor en la PDE5 que en la PDE7-PDE10.

Con el fin de aclarar el período de respuesta de ESTE MEDICAMENTO (dosis según sea necesario), se realizaron 3 ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario. Este fármaco mejoró significativamente la disfunción eréctil y, en comparación con el placebo, la erección se mantuvo para una relación exitosa a partir de los 16 minutos posteriores a la administración, y los pacientes pudieron tener relaciones sexuales satisfactorias hasta 36 horas después de la administración.

En sujetos sanos, se administró presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (reducciones máximas medias de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente) y presión arterial sistólica y diastólica en bipedestación (0,2/4,6, respectivamente) a sujetos sanos. No hubo diferencias significativas en comparación con el placebo. en términos de disminución máxima media en mmHg) y no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar la acción del tadalafilo en la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de color (azul / verde) usando la prueba Farnsworth-Munsell de 100 tonos. Estos resultados son consistentes con la menor afinidad del tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. En todos los ensayos clínicos, los informes de cambios en la visión de los colores fueron raros (<0,1%).

Para evaluar el efecto potencial de este fármaco sobre la espermatogénesis, se realizaron 3 estudios clínicos en hombres que tomaron 10 mg de este fármaco al día durante 6 meses o 20 mg al día durante 6 o 9 meses, respectivamente. En dos de estos estudios, se observó una disminución en el recuento y la concentración de espermatozoides en asociación con el tratamiento con tadalafilo, que no tuvo relevancia clínica. No se observaron cambios en la motilidad, morfología u otras medidas de la hormona estimulante del folículo de los espermatozoides.

En 3 ensayos clínicos en los que participaron 853 pacientes con disfunción eréctil de diversa gravedad (leve, moderada y grave) y etiologías (varias razas, rango de edad: 21-82 años), se evaluó tadalafilo 2,5, 5 y 10 mg una vez al día. la primera vez. De estos, cuando se evaluó la eficacia primaria en dos ensayos clínicos en la población general, las tasas de éxito de las relaciones sexuales fueron 57%, 67% y 2,5% con 5 mg en comparación con 31% y 37% para placebo. ser del 50%. Además, en el otro ensayo clínico en pacientes con disfunción eréctil con diabetes, se informó que, en comparación con el 28% del placebo, el 41% de la dosis de 5 mg y el 46% de la dosis de 2,5 mg. La mayoría de los pacientes que participaron en estos tres ensayos clínicos tenían un historial de respuesta a los inhibidores de la PDE5 según fuera necesario en el pasado.

Posteriormente, 217 pacientes que nunca habían sido tratados con un inhibidor de la PDE5 fueron asignados aleatoriamente a un grupo al que se les administró tadalafilo 5 mg una vez al día y se encontró que un grupo de placebo era del 52%.

En un ensayo de 12 semanas de 186 pacientes con disfunción eréctil con lesión de la médula espinal (142 tratados con tadalafilo, 44 tratados con placebo) pacientes tratados con tadalafilo 10 mg o 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con 17% con placebo. Cada La función eréctil del individuo mejoró significativamente, en promedio, en el 48% de los pacientes tratados con este fármaco.

FARMACOCINÉTICA:

① Absorción

El tadalafilo se absorbe rápidamente después de la administración oral y la concentración plasmática máxima media observada (C_{max}) alcanzó un valor medio de 2 horas después de la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo tras la administración oral.

La tasa de absorción y el grado de absorción de tadalafilo no se ven afectados por la dieta, por lo que este medicamento se puede tomar con o sin comida. (No se probó como comprimido masticable como resultado de la prueba con comprimidos). La hora de administración (mañana frente a noche) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la tasa de absorción y la tasa de absorción.

② Distribución

El volumen de distribución promedio fue de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuyó en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en plasma se une a proteínas. La unión a proteínas no se ve afectada por la disfunción renal.

Menos del 0,0005% de la dosis administrada se encontró en el semen de sujetos sanos.

③ Biotransformación

El tadalafilo es metabolizado principalmente por la isoforma del citocromo P450 (CYP3A4). El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que el tadalafilo para la PDE5. Por lo tanto, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolitos observadas.

④ Excreción

El aclaramiento oral medio de tadalafilo en sujetos sanos fue de 2,5 l/h y la vida media fue de 17,5 horas. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolito inactivo, principalmente en las heces (alrededor del 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (alrededor del 36% de la dosis).

⑤ Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de tadalafilo en sujetos sanos es lineal con el tiempo y la dosis.

En el rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días cuando se administra una vez al día.

La farmacocinética determinada por un enfoque poblacional en pacientes con disfunción eréctil es similar a la de sujetos sin disfunción eréctil.

<Grupo especial>

① Los ancianos

Los sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) tuvieron un aclaramiento oral menor de tadalafilo que los sujetos sanos de 19 a 45 años, lo que resultó en una exposición (AUC) un 25% mayor. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no justifica el ajuste de la dosis.

② Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica utilizando una dosis única de tadalafilo (5-20 mg) en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 51-80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 31-50 ml/min) e insuficiencia renal terminal en diálisis. La exposición (AUC) de tadalafilo se duplicó aproximadamente. En pacientes en hemodiálisis, se observó que la C_{max} era un 41% más alta que en sujetos sanos. La hemodiálisis tiene poco efecto sobre la excreción de tadalafilo.

③ Insuficiencia hepática

Cuando se administró la dosis de 10 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clase A y B) fue comparable a la exposición en sujetos sanos. Los datos clínicos sobre la seguridad de este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) son limitados.

No se dispone de datos sobre dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Cuando se prescribe tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática, no se dispone de datos sobre la dosis de tadalafilo una vez al día, el médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio/riesgo individual.

④ Pacientes diabéticos

La exposición (AUC) de tadalafilo en pacientes diabéticos fue aproximadamente un 19% más baja que el valor AUC en sujetos sanos. Estas diferencias en la exposición no justifican el ajuste de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos basados en estudios paliativos sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva no presentaron ningún riesgo particular para los seres humanos.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones con dosis de hasta 1000 mg/kg/día. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis sin efecto observado fue de 30 mg/kg/día. En ratas preñadas, el AUC del fármaco libre calculado a esta dosis fue aproximadamente 18 veces mayor que el AUC humano a la dosis de 20 mg.

No hubo deterioro de la fertilidad en ratas macho y hembra. Cuando se administró tadalafilo a perros a una dosis de 25 mg/kg/día y más durante 6 a 12 meses, hubo una degeneración del epitelio tubular seminífero que condujo a una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato, manitol, lauril sulfato de sodio, povidona (k30), croscarmelosa sódica, esencia de menta, aspartamo, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol etílico 96°.

INCOMPATIBILIDADES

No se describen.

VIDA ÚTIL

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

FECHA DE REVISIÓN

Septiembre 2022.

Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima – Perú



Anexo 1.

Tabla 1: En 8 ensayos clínicos importantes controlados con placebo (incluidos los estudios en pacientes diabéticos) para el tratamiento a demanda de la disfunción eréctil, se informaron reacciones adversas relacionadas con el fármaco en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ESTE FÁRMACO (10 o 20 mg) y se informaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con el fármaco en comparación con el grupo tratado con placebo.

Reacción adversa	Placebo (N = 476)	Tadalafilo 5 mg (N = 151)	Tadalafilo 10 mg (N = 394)	Tadalafilo 20 mg (N = 635)
Dolor de cabeza	5%	11%	11%	15%
Indigestión	1%	4%	8%	10%
Lumbago	3%	3%	5%	6%
Dolor muscular	1%	1%	4%	3%
Congestión nasal	1%	2%	3%	3%
Rubor*	1%	2%	3%	3%
Dolor de extremidades	1%	1%	3%	3%

* Los términos de rubor incluyen sofoco y enrojecimiento.

Anexo 2.

Tabla 2: En tres ensayos clínicos de fase 3 importantes controlados con placebo (incluidos los estudios en pacientes diabéticos) con dosificación de una vez al día durante 12 semanas para la disfunción eréctil, una vez al día (2,5 o 5 mg), se informaron eventos adversos en más del 2% de los pacientes tratados con el fármaco, y se informó con mayor frecuencia en el grupo tratado con el fármaco que en el grupo de placebo.

Reacción adversa	Placebo (N = 248)	Tadalafilo 2,5 mg (N = 196)	Tadalafilo 5 mg (N = 304)
Dolor de cabeza	5%	3%	6%
Indigestión	2%	4%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Lumbago	1%	3%	3%
Infección del tracto respiratorio superior	1%	3%	3%
Rubor	1%	1%	3%
Dolor muscular	1%	2%	2%
Estornudos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor de extremidades	0%	1%	2%
Infección del tracto urinario	0%	2%	0%

Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	2%	1%
Cólicos	0%	2%	1%

Anexo 3.

Tabla 3: En un ensayo clínico controlado con placebo de disfunción eréctil con dosificación de una vez al día (2,5 o 5 mg) durante 24 semanas, se informaron eventos adversos en más del 2% de los pacientes tratados con el fármaco, y se informó con mayor frecuencia en el grupo tratado con el fármaco que en el grupo de placebo.

Reacción adversa	Placebo (N = 94)	Tadalafilo 2,5 mg (N = 96)	Tadalafilo 5 mg (N = 97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis	2%	3%	5%
Lumbago	3%	5%	2%
Infección del tracto respiratorio superior	0%	3%	4%
Indigestión	1%	4%	1%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	3%	2%
Dolor muscular	2%	4%	1%
Presión sanguínea alta	0%	1%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

Anexo 4.

Tabla 4: Para hiperplasia prostática benigna, en 3 ensayos clínicos controlados con placebo durante un período de tratamiento de 12 semanas de administración de ESTE MEDICAMENTO una vez al día, se informaron eventos adversos en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, y con mayor frecuencia en el grupo tratado con el fármaco que en el grupo de placebo. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico (incluidos dos ensayos de hiperplasia prostática benigna y un ensayo de hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil)

Reacción adversa	Placebo (N = 576)	Tadalafilo 5 mg (N = 581)
Dolor de cabeza	2.3%	4.1%
Indigestión	0.2%	2.4%
Lumbago	1.4%	2.4%
Nasofaringitis	1.6%	2.1%
Diarrea	1.0%	1.4%
Dolor de extremidades	0.0%	1.4%
Dolor muscular	0.3%	1.2%
Vértigo	0.5%	1.0%