

# super.o 36<sup>®</sup>

## Tadalafil

Comprimidos recubiertos 5 mg - 20 mg

VENTA BAJO RECETA

IN DUSTRIA ARGENTINA

### ● **Fórmula cualicuantitativa:**

**Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:** Tadalafilo 5 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102, Lactosa monohidrato, Laurilsulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.  
Recubrimiento: LAY AQ Color coating premix.

**Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:** Tadalafilo 20 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102, Lactosa monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.  
Recubrimiento: LAY AQ Color coating premix.

● **Acción Terapéutica:** Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.  
Código ATC: G04BE08.

### ● **Indicaciones:**

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que Tadalafil sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil es necesaria la estimulación sexual. Tratamiento de signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos. El uso de Tadalafil no está indicado en mujeres.

### ● **Acción farmacológica:**

Grupo fármaco-terapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil.

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

**Efectos farmacodinámicos:** Los estudios in vitro han mostrado que Tadalafil 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 cerebro. El efecto de Tadalafil sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafil 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 Tadalafil 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, Tadalafil 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 Tadalafil es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7 y PDE10.

**Eficacia clínica y seguridad:** Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a Tadalafil a demanda. Tadalafil 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, Tadalafil mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un período de tiempo tan corto como

16 minutos después de la dosificación. La administración de Tadalafil a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (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 Tadalafil sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de Tadalafil 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 Tadalafil 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 Tadalafil que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH. La administración diaria de dosis de 2,5; 5 y 10 mg de Tadalafil fue inicialmente evaluada en 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67% en los pacientes tratados con Tadalafil 5 mg, y de un 50% en los pacientes tratados con Tadalafil 2,5 mg, en comparación con un 31-37% en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41% y de un 46% en los pacientes tratados con Tadalafil 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28% en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a Tadalafil 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68% en los pacientes tratados con Tadalafil en comparación con un 52% en los pacientes tratados con placebo.

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

**Hiperplasia benigna de próstata:** Tadalafil fue estudiado en 4 ensayos clínicos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1.500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con Tadalafil en los cuatro ensayos fue -4,8; -5,6; -6,1 y -6,3 comparado con -2,2; -3,6; -3,8 y -4,2 con placebo. Las mejorías en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un período de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que incluyó también Tamsulosina 0,4 mg como un comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con Tadalafil 5 mg, Tamsulosina y placebo fue -6,3; -5,7 y -4,2 respectivamente. Uno de estos ensayos evaluó las mejorías en disfunción eréctil y signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron 6,5 y -6,1 con Tadalafil 5

mg comparado con 1,8 y -3,8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71,9% con Tadalafilo 5 mg comparado con un 48,3% con placebo. La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con Tadalafilo 5 mg.

#### **Farmacocinética:**

**Absorción:** Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) 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 63 litros, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentración no terapéutica, 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.

**Metabolismo o Biotransformación:** Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónico. 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<sub>max</sub> fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo. Insuficiencia hepática 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 (clasifi-

cación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe Tadalafilo en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. 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.

**Población pediátrica:** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tadalafilo en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil.

#### **Posología y forma de administración:**

Tadalafilo está disponible en comprimidos recubiertos de 5 mg y 20 mg, para administración por vía oral. Disfunción eréctil en hombres adultos. En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida. En aquellos pacientes en los que la dosis de 10 mg de Tadalafilo no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 10 mg y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. En pacientes que prevean un uso frecuente de Tadalafilo (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de Tadalafilo, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria. Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos. La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar Tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica. Poblaciones especiales. Población de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Hombres con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de Tadalafilo 2,5 ó 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata. Hombres con insuficiencia hepática: La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con Tadalafilo a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de Tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria de Tadalafilo para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. 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.

**Pacientes con alteración de la función renal:** En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de Tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata. Hombres con insuficiencia renal leve a moderada: no se requiere ajuste de dosis.

#### **Uso en pacientes con alteración de la función hepática:**

Hombres con insuficiencia hepática. La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con Tadalafilo a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de Tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria de Tadalafilo para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

**Uso en niños y adolescentes:** No existe una recomendación de uso específica para Tadalafilo en la población pediátrica o adolescente en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

**Uso en ancianos (mayores de 65 años de edad):** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes diabéticos:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

● **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los 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/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. Tadalafilo no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en las que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. 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 incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Tadalafilo 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.

● **Advertencias:** Antes de iniciar el tratamiento con Tadalafilo es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes. Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo

tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con Tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Tadalafilo es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

● **Cardiovascular:** Tanto durante los ensayos clínicos como 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. En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, Tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de Tadalafilo, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva. En pacientes que están tomando alfa bloqueantes, la administración concomitante de Tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de Tadalafilo 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 de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente.

● **Insuficiencia renal y hepática:** Debido al aumento en la exposición a Tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de 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). No se ha estudiado el régimen de administración diaria para el tratamiento bien de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse Tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

● **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. Tadalafilo 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 Tadalafilo 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).

● **Tadalafilo 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 Tadalafil en dichas combinaciones.

### ● Precauciones:

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

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

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de Tadalafil como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de Tadalafil, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores. Efectos de otras sustancias sobre Tadalafil Inhibidores del citocromo P450 Tadalafil 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 Tadalafil 10 mg se duplicó y la C<sub>max</sub> aumentó en un 15 %, en relación con los valores de AUC y C<sub>max</sub> para Tadalafil solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a Tadalafil 20 mg, y de un 22 % en la C<sub>max</sub>. 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 Tadalafil 20 mg sin que hubiera modificación de la C<sub>max</sub>. 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 pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de Tadalafil. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podrían verse aumentadas.

**Transportadores:** Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de Tadalafil. 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, disminuyó el AUC de Tadalafil en un 88 %, en relación con los valores de AUC para Tadalafil cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de Tadalafil, 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 Tadalafil. Efectos de Tadalafil sobre otros medicamentos Nitratos: En ensayos clínicos, Tadalafil (5 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Tadalafil a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico. En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de Tadalafil 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 Tadalafil. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafil 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 Tadalafil. En tales circunstancias, sólo deben 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 Tadalafil (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significati-

va 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. 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 Tadalafil 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 Tadalafil 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 (Bendrofluzida), 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 Tadalafil (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 Tadalafil (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 recibían medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafil 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes) 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 Tadalafil 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 siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

**Inhibidores de la 5-alfa reductasa:** En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafil 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 Tadalafil 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 Tadalafil y los 5-ARIs. Sustratos del CYP1A2 (por ej. Teofilina). En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafil 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. Etilinestradol y Terbutalina: Se ha observado que Tadalafil produce un aumento en la biodisponibilidad del etilinestradol 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 de alcohol en sangre de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de Tadalafil. Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de Tadalafil 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.

**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 isofor- mas 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 (por ej. R-Warfarina): Tadalafilo 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 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.

**Embarazo:** El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres. 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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tadalafilo 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. Tadalafilo 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 improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración de la esperma en algunos hombres.

**Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la repro- ducción y el desarrollo. No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxi- cidad 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 (resul- tando 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 dismi- nución de la espermatogénesis en algunos perros.

● **Reacciones adversas:** 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 cefa- lea, dispepsia, dolor de espalda y migraña, cuya incidencia aumenta al aumen- tar la dosis de Tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transi- torias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notifi- cadas con Tadalafilo de administración diaria, se presentan durante los pri-

meros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento. La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados 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  $\leq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no cono- cida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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), convulsiones, amnesia transitoria.
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, edema parpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION)(2), obstrucción vascular retiniana(2)
Trastornos del oído y del laberinto			
		Acúfenos	Sordera sùbita
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, reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
		Erupción cutánea, hiperhidrosis (sudoración)	Urticaria, síndrome Stevens-Johnson(2), dermatitis exfoliativa(2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Hemorragia peneana, hematospermia	Erección prolongada, Priapismo(2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico(1)	Edema facial(2), Muerte cardíaca súbita(1)(2)

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. (2) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.

(3) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró Tadalafil a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos. Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafil 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 Tadalafil 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 Tadalafil 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.

● **Sobredosificación:** En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de Tadalafil.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:**

**(011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:**

**(011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros Centros de Toxicología.**

● **Presentación :**  
**super.o 36 ® 5 mg Comprimidos Recubiertos:** Envase conteniendo 15, 30 y 75\* comprimidos recubiertos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.

**super.o 36 ® 20 mg Comprimidos Recubiertos:** Envase conteniendo 1, 2, 4, 8, 10, 20, 100\* y 200\* comprimidos recubiertos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.

● **Condiciones de Conservación y Almacenamiento:**  
 Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.

NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
 Certificado N°: 58327

Biotenk S.A. Zuviria 5747 C.A.B.A.

Dirección Técnica BALANIAN, Silvia Gladys - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Marzo de 2017