FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Tadamax 20

TADALAFILO
Vía oral
Láminas bucodispersables

Fórmula
Cada **lámina bucodispersable** contiene: Tadalafilo 20 mg;
Exc. Hipromelosa, Glicerol, Polisorbato 80, Propilenglicol, Aceite de menta parcialmente desmentolizado, Lauril sulfato de sodio, Sucralosa, Óxido de hierro amarillo.

1. FARMACODINAMIA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Grupo farmacoterapéutico: Urológico; medicamentos usados en ~~la~~ disfunción eréctil.
Código ATC: G04BE08

Propiedades farmacodinámicas
Tadalafilo es un inhibidor selectivo reversible de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Cuando la estimulación sexual desencadena localmente la liberación de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo aumenta los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Esto conduce a la relajación del músculo liso y la entrada de sangre al tejido del pene, lo que resulta en una erección. Tadalafilo no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.
Los estudios in vitro han demostrado que 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, músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo es mayor para la PDE5 que para otras fosfodiesterasas. Tadalafilo tiene una eficacia más de 10,000 veces mayor contra la PDE5 que la PDE1, PDE2, PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. Dado que la PDE3 es una enzima involucrada en la contractilidad cardíaca, esta selectividad para la PDE5 es más importante que la PDE3. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más eficaz contra la PDE5 que la PDE6, 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 contra la PDE5 que la PDE7-PDE10.

Con el fin de aclarar la duración de la respuesta a este fármaco (si se requiere la dosis), se llevaron a cabo tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno confortable en el hogar. Este fármaco mejoró significativamente la disfunción eréctil estadísticamente y, en comparación con el placebo, se demostró que la erección para una relación exitosa se mantuvo a partir de los 16 minutos después de la administración y que los pacientes podían tener relaciones sexuales satisfactorias hasta 36 horas después de la administración.
Cuando se administró tadalafilo a sujetos sanos, no produjo diferencias significativas en términos de la reducción máxima media en mmHg en comparación con placebo en la presión arterial

sistólica y diastólica en decúbito supino (reducción máxima media de 1,6 / 0,8 mmHg, respectivamente), la presión arterial sistólica y diastólica al estar de pie (0,2 / 4,6, respectivamente) y no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca.
En un estudio para evaluar la acción del tadalafilo en la visión, cuando se utilizó la prueba Farnsworth-Munsell de 100 tonos, no se detectó deterioro de la discriminación de color (azul / verde). Estos resultados son consistentes con la baja afinidad del tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. En todos los ensayos clínicos, los informes de cambios en la visión del color fueron raros (<0,1%).

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. En dos de estos estudios, se observaron reducciones en el recuento y la concentración de espermatozoides sin validez clínica asociada con el tratamiento de tadalafilo. No se observaron cambios en la motilidad, morfología u otras medidas de la hormona estimulante del folículo de los espermatozoides [consulte la sección de "Precauciones y Advertencias"].

Para la evaluación de tadalafilo una vez al día a dosis de 2,5, 5 y 10 mg, se realizaron inicialmente 3 estudios clínicos en los que participaron 853 pacientes de diversas edades (rango 21-82 años) y etnias, con disfunción eréctil de diversa gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. En los dos estudios primarios de eficacia de poblaciones generales, la proporción media por sujeto de intentos de coito exitosos fue de 57% y 67% con tadalafilo 5 mg, 50% con tadalafilo 2.5 mg, en comparación con 31% y 37% con placebo. En el estudio en pacientes con disfunción eréctil secundaria a diabetes, la proporción media por sujeto de intentos exitosos fue de 41 y 46% con tadalafilo 5 mg y 2,5 mg, respectivamente, en comparación con 28% con placebo. La mayoría de los pacientes de estos tres estudios respondieron al tratamiento previo a demanda con inhibidores de la PDE5.

En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la PDE5 fueron aleatorizados para recibir tadalafilo 5 mg una vez al día vs. placebo. La tasa de éxito promedio de intentos sexuales por sujeto fue del 69% en el grupo de tadalafilo en comparación con el 52% para los pacientes con placebo.
En un estudio de 12 semanas realizado en 186 pacientes (142 tadalafilo, 44 placebo) con disfunción eréctil secundaria a lesión de la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, lo que dio lugar a una proporción media por sujeto de intentos exitosos en pacientes tratados con tadalafilo 10 o 20 mg (dosis flexible, bajo demanda) del 48% en comparación con el 17% con placebo.

2. FARMACOCINÉTICA

Absorción: Tadalafilo se absorbe rápidamente después de la administración oral y la concentración plasmática máxima media observada (Cmax) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo tras la administración oral. La velocidad y el grado de absorción de tadalafilo no se ven influenciados por los alimentos, por lo que tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos. El momento de la

dosificación (mañana versus tarde) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la velocidad y el grado de absorción.

Distribución: El volumen de distribución promedio es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en el tejido. 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.

Biotransformación: Tadalafilo es metabolizado principalmente por la isoforma del citocromo P450 (CYP) 3A4. El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente para la PDE5 que el tadalafilo. Por lo tanto, no se espera que sea clínicamente activo a la concentración de metabolitos observada.
Excreción: En sujetos sanos, el aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 2,5 L / hora y la vida media es de 17,5 horas. Tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en la orina en cantidades más pequeñas (aproximadamente el 36% de la dosis).

Linealidad / no linealidad: La farmacocinética de tadalafilo en sujetos sanos es lineal con el tiempo y la dosis. En el rango de dosis de 2,5-20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de los 5 días posteriores a la administración de una vez al día.
La farmacocinética determinada con un enfoque poblacional en pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en sujetos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal: En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó una dosis única de tadalafilo (5 a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) se duplicó aproximadamente en sujetos 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 sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis. En pacientes en hemodiálisis, la Cmax fue un 41% mayor que la observada en sujetos sanos. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática: La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh Clase A y B) es comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administra una dosis de 10 mg. Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). Si se prescribe tadalafilo, el médico que prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual del beneficio / riesgo. No hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes: La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% más baja que el valor de AUC para sujetos sanos. Esta diferencia de exposición no justifica un ajuste de dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no mostraron ningún riesgo específico para los seres humanos.
No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones administrados hasta 1000 mg / kg / día. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal de 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 diaria de 25 mg / kg / día y más durante 6-12 meses, se produjo una degeneración del epitelio tubular seminífero que condujo a una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y POSOLOGÍA

Indicaciones
Tratamiento de la disfunción eréctil **en hombres adultos**.
Para que tadalafilo sea eficaz, se requiere estimulación sexual.
Este medicamento no está indicado para su uso en mujeres.

Posología
Uso en hombres adultos: la dosis recomendada es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista y se toma con o sin alimentos.
En pacientes en los que 10 mg de tadalafilo no produce efectos suficientes, se puede probar con 20 mg (**una lámina bucodispersable** de **TADAMAX**).
Puede administrarse 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 se desaconseja la administración diaria continua de este medicamento porque el efecto de este medicamento generalmente dura más de un día.
Uso en hombres mayores: No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores.
Uso en hombres con disfunción renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg.
Uso en hombres con disfunción hepática: La dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual esperada, con o sin alimentos. Hay datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); si se prescribe, el médico que prescribe debe realizar una cuidadosa evaluación individual del beneficio / riesgo. No

hay datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a 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 usarse en personas menores de 18 años.
Forma de administración
Inmediatamente después de sacar una película de disolución oral del envase individual, se coloca en la lengua, se disuelve y se toma sin agua.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tadalafilo o a cualquiera de los excipientes utilizados en la formulación.
Pacientes que toman cualquier forma de preparación de nitrato orgánico de forma regular y / o intermitente. En ensayos clínicos, se ha demostrado que tadalafilo aumenta los efectos hipotensores de los nitratos. Dado que el tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, temporalmente reduce ligeramente la presión arterial. Como resultado, aumenta el efecto hipotensor del nitrato. Se cree que esto es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y el tadalafilo en la vía del óxido nítrico / cGMP.
Los medicamentos para tratar la disfunción eréctil, incluido este medicamento, no deben usarse en hombres con enfermedades cardíacas para los que no se recomienda la actividad sexual. Los médicos deben considerar previamente el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular.
Los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no se incluyeron en los ensayos clínicos y, por lo tanto, el uso de tadalafilo está contraindicado:
-pacientes con infarto de miocardio en los últimos 90 días,
- pacientes con angina inestable o angina de pecho que se produjo durante las relaciones sexuales,
-pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses,
-pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (<90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada (> 170/100 mmHg);
-pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.
Los pacientes con enfermedades retinianas degenerativas genéticas conocidas, incluida la retinitis pigmentada, no se han incluido en los ensayos clínicos, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento.
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 tratamientos para la disfunción eréctil.
La **lámina bucodispersable** de tadalafilo está contraindicada en pacientes que tienen pérdida de la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si este episodio estuvo relacionado o no con una exposición previa al inhibidor de la PDE5.
La coadministración de inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, con estimuladores de guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada, ya que puede aumentar el efecto hipotensor.

5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

1) Los pacientes que deseen utilizar este medicamento deben someterse a una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar la causa subyacente antes de considerar la terapia farmacológica.

2) Debido al riesgo para el corazón asociado con la actividad sexual, antes de iniciar el tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben 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 e informar a su médico al respecto.

3) Con esta clase de medicamentos, rara vez se informaron erecciones sostenidas durante más de 4 horas y erecciones persistentes (erecciones con dolor durante más de 6 horas). Si la erección persiste durante más de 4 horas, se debe informar al paciente para que busque asistencia médica de inmediato, y si la erección persistente no se trata de inmediato, se pueden producir daños en el tejido del pene y pérdida permanente de la erección.

4) Cuando se toma cualquier forma de preparación de nitrato o donantes de NO (nitroglicerina, nitrato de amilo, nitrato de isosorbida) antes, durante o después de la administración de tadalafilo, el efecto reductor de la presión arterial aumenta y este puede ser excesivo. Debido a que la presión arterial puede bajar, los médicos deben asegurarse de que el paciente no haya tomado preparaciones de nitrato ni donantes de NO antes de recetar este medicamento, y tener cuidado de no administrar preparaciones de nitrato y donantes de NO durante y después de la administración de este medicamento.

5) Con el tratamiento con tadalafilo se han notificado eventos cardiovasculares graves que incluyen infarto de miocardio, paro cardíaco agudo, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia durante estudios clínicos y / o investigaciones posteriores a la comercialización de este medicamento. Además, la presión arterial alta y la hipotensión (incluida la hipotensión postural) fueron raras en los ensayos clínicos. La mayoría de los pacientes con estos eventos adversos tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Sin embargo, no está claro si estos eventos adversos están directamente relacionados con los factores de riesgo cardiovascular o con tadalafilo o con la actividad sexual o se deba a una combinación de estos factores u otros factores.

6) Se administró tadalafilo a perros a 25 mg / kg / día al día durante 6 a 12 meses (resultando al menos tres veces la exposición observada en humanos que recibieron una dosis única de 20 mg [rango 3,7 a 18,6] y dosis más altas). En algunos casos, hubo regresión del epitelio tubular seminífero que condujo a una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.
Para evaluar el efecto potencial de tadalafilo sobre la espermatogénesis, se realizaron tres estudios clínicos en hombres que tomaron 10 mg del fármaco al día durante 6 meses o 20 mg al día durante 6 meses o 9 meses, respectivamente. En dos de estos estudios, se observaron reducciones en el recuento y la concentración de espermatozoides sin validez clínica asociada con

el tratamiento con tadalafilo. No se observaron cambios en la motilidad, morfología u otras medidas de la hormona estimulante del folículo de los espermatozoides.

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

Administrar con cuidado a los siguientes pacientes
1) En pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que padecen enfermedades que pueden predisponerles al priapismo (como anemia drepanocítica, mieloma múltiple o leucemia), los medicamentos para la disfunción eréctil, incluido este medicamento, deben administrarse con precaución.
2) Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), los datos clínicos limitados y la falta de aclaramiento debido a la diálisis, este medicamento una vez al día no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave.
3) Los datos clínicos sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) son limitados, por lo que los médicos deben evaluar cuidadosamente los beneficios / riesgos individuales, de leve a moderado. En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis de tadalafilo no debe exceder los 10 mg.
Cuando no se dispone de la prescripción de tadalafilo una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática, el médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio / riesgo individual.

4) La administración concomitante de este medicamento a pacientes que toman bloqueadores alfa (1) como la doxazosina puede causar hipotensión en algunos pacientes. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfabloqueantes.

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

6) La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las posibles causas subyacentes y la identificación de los tratamientos adecuados, seguida de una evaluación médica adecuada. No se sabe si este fármaco es eficaz en pacientes sometidos a prostatectomía radical que no ahorra nervios.

Precaución general
1) En caso de disminución o pérdida repentina de la visión en el ojo del paciente (uno o ambos ojos), el médico debe recomendar que el paciente deje de usar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido este medicamento, y busque atención médica. Estos síntomas pueden ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad rara que puede causar pérdida de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión. Se informó con poca frecuencia y se ha demostrado que tiene una posible correlación con la administración de

inhibidores de la PDE5. Según la literatura publicada, la incidencia anual de neuropatía óptica isquémica no arterial es de 2,5-11,8 casos por 100.000 hombres mayores de 50 años. Como resultado de un estudio observacional que evaluó la relación entre el uso reciente de inhibidores de la PDE5 y la aparición aguda de neuropatía óptica isquémica no arterial, el riesgo de nervio óptico isquémico anterior no arterial aumentó aproximadamente 2 veces en 5 veces la vida media después de la administración de inhibidores de la PDE5. A partir de esta información, no se sabía si estos eventos adversos estaban directamente relacionados con la administración de inhibidores de la PDE5 u otros factores.
Los médicos deben considerar si los pacientes con factores de riesgo de neurosis óptica isquémica anterior no arterial preexistentes pueden verse afectados negativamente por la administración de inhibidores de la PDE5. Las personas que ya han experimentado una neurosis óptica isquémica anterior no arterial tienen un mayor riesgo de recurrencia de la neurosis óptica isquémica anterior no arterial. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar inhibidores de la PDE5, incluido este fármaco, en estos pacientes, y solo se debe administrar si el beneficio esperado supera el riesgo.
2) Este medicamento no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Aunque tadalafilo no ha demostrado prolongar el tiempo de hemorragia en voluntarios sanos, se debe administrar con cuidado después de evaluar el beneficio / riesgo en pacientes con anomalías hemorrágicas o úlcera péptica activa.
3) Tanto este fármaco como el alcohol tienen efectos vasodilatadores leves, por lo que cuando se administran juntos, pueden potenciarse los efectos reductores de la presión arterial. Los médicos deben informar al paciente que cuando coadministran grandes cantidades de alcohol y este medicamento, pueden aparecer síntomas ortostáticos y síntomas como aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, mareos y dolor de cabeza.
4) En caso de disminución o pérdida de audición repentina (que puede ir acompañada de tinnitus y mareos), el médico debe aconsejar al paciente que deje de usar inhibidores de la PDE5, incluido este medicamento, y busque atención médica de inmediato.
5) Tadalafilo 5 mg una vez al día no tiene experiencia clínica durante más de 2 años y 6 meses (limitado a tadalafilo 5 mg como fármaco único).

ADMINISTRACIÓN A MUJERES EMBARAZADAS, LACTANTES Y NIÑOS
1) Este medicamento no se puede usar para mujeres, recién nacidos y niños.
2) En experimentos con animales con ratas, el tadalafilo y / o sus metabolitos pasaron a través de la placenta y fueron secretados a la leche en una concentración de aproximadamente 2,4 veces mayor que la concentración detectada en sangre. No se han realizado estudios sobre 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.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS
Se espera que este medicamento tenga un efecto nulo o insignificante sobre la conducción y / o el uso de máquinas. No se han realizado estudios específicos para evaluar estos efectos potenciales. Aunque los ensayos clínicos muestran una incidencia similar de mareos en los grupos

de placebo y tadalafilo, los pacientes deben saber cómo responden a este medicamento antes de conducir u operar maquinaria.

6. INTERACCIONES

Se realizaron estudios de interacción con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo, como se indica a continuación. Con respecto a los estudios de interacción en los que solo se utilizó la dosis de tadalafilo de 10 mg, no se pueden descartar por completo interacciones clínicamente relevantes a dosis más altas.

1) Acción de otros fármacos sobre tadalafilo

- Tadalafilo es metabolizado principalmente por CYP3A4. El ketoconazol (200 mg por día), un inhibidor selectivo de CYP3A4, duplicó el AUC de tadalafilo (10 mg) y aumentó la Cmax en un 15%, en comparación con los valores de AUC y Cmax cuando se administró tadalafilo solo. El ketoconazol (400 mg al día) aumentó 4 veces la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) y la Cmáx 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 tadalafilo (20 mg) sin cambiar la Cmáx.
- 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 la concentración plasmática de tadalafilo y deben administrarse con precaución. Como resultado, la incidencia de los eventos adversos enumerados en la sección de posibles efectos adversos puede aumentar.
- La rifampicina, un inductor de CYP3A4, redujo el AUC de tadalafilo en un 88% en comparación con el valor de AUC de tadalafilo solo (dosis de 10 mg). Esto puede reducir la eficacia de tadalafilo, pero se desconoce el grado de reducción. Se puede esperar que la coadministración con otros inductores de CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina también pueda reducir la concentración plasmática de tadalafilo.
- Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo, p-glicoproteína) en la distribución de tadalafilo. Por tanto, también existe la posibilidad de interacción farmacológica por inhibición de transportadores.
- La administración concomitante de tadalafilo y antiácidos (hidróxido de magnesio / hidróxido de aluminio) disminuyó significativamente la tasa de absorción sin ningún cambio en la exposición (AUC).

2) Acción de tadalafilo sobre otros fármacos

- En ensayos clínicos, se demostró que tadalafilo (5 mg, 10 mg y 20 mg) aumenta la acción hipotensora de los nitratos. Por tanto, la administración de este medicamento está contraindicada en pacientes que toman cualquier forma de preparación de nitrato orgánico de forma regular y / o intermitente. Según los resultados de un estudio clínico en el que 150 sujetos que recibieron dosis diarias de tadalafilo 20 mg durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en varios momentos, esta interacción duró más de 24 horas y ya no era detectable cuando habían transcurrido 48 horas después la última dosis de tadalafilo. Por lo tanto, en un paciente al que se le prescribió cualquier dosis de tadalafilo (2,5 mg a 20 mg), donde la administración de nitrato se considera médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, deben haber transcurrido al menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de considerar la administración de nitrato. En tales circunstancias, los nitratos solo deben administrarse bajo una estrecha supervisión médica con un control hemodinámico adecuado.

- No se espera que tadalafilo inhiba de forma significativa o induzca un aclaramiento clínicamente significativo de fármacos metabolizados por las isoformas del CYP450. Los ensayos clínicos confirmaron que tadalafilo no inhibió ni indujo las isoformas del CYP450, incluidas CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.
-Tadalafilo (10 mg, 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina (sustrato CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.
-Tadalafilo (10 mg, 20 mg) no aumentó el tiempo de sangrado debido al ácido acetilsalicílico.
- En ensayos de farmacología clínica, se investigó la posibilidad de que tadalafilo aumentara la acción hipotensora de los fármacos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, incluidos los bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (enalapril), los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), los diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y/o alfabloqueantes). Tadalafilo (10 mg, excepto en los estudios con bloqueadores de los receptores de angiotensina II y amlodipino en los que se aplicó una dosis de 20 mg) no tuvo interacción clínicamente significativa con ninguna de estas clases.
-En otros estudios de farmacología clínica, se administraron 20 mg de tadalafilo en combinación con hasta cuatro fármacos antihipertensivos. En sujetos que tomaban múltiples antihipertensivos, los cambios en la presión arterial ambulatoria parecían estar relacionados con el grado de control de la presión arterial. En este sentido, los sujetos del estudio cuya presión arterial estaba bien controlada, la reducción fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio cuya presión arterial no estaba controlada, la reducción fue mayor, aunque esta reducción no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos.
- En pacientes que reciben medicamentos antihipertensivos concomitantes, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución de la presión arterial, que (excepto para los bloqueadores alfa, ver más abajo), es, en general, menor y probablemente no sea clínicamente relevante. El análisis de los datos de los ensayos clínicos de fase 3 no mostró diferencias en las reacciones adversas entre el grupo de pacientes que tomaban medicamentos antihipertensivos con este medicamento y los que tomaban este medicamento sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, se debe dar un consejo clínico adecuado a los pacientes con respecto a una posible disminución de la presión arterial cuando son tratados con medicamentos antihipertensivos.
- En pacientes que usaron doxazosina (4 mg o 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg o 20 mg como dosis única), el efecto hipotensor de la doxazosina (bloqueador de los receptores alfa (1)-adrenérgicos), aumentó significativamente. Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluido el síncope. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.
-En un estudio de interacción que involucró a un número limitado de voluntarios sanos, con la coadministración de tadalafilo (10 mg y 20 mg) y alfuzosina o tamsulosina (bloqueador selectivo de los receptores alfa (1A)-adrenérgicos) no se informaron cambios estadísticamente significativos en la presión arterial. Sin embargo, se debe tener cuidado al usar tadalafilo en pacientes que están siendo tratados con alfabloqueantes y especialmente en ancianos. El tratamiento debe comenzar con la dosis mínima y ajustarse gradualmente.

-La concentración de alcohol (concentración sanguínea máxima media 0,08%) no se vio afectada por la coadministración 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 su efecto de absorción (ayunando durante la noche y no dando comida hasta 2 horas después de la administración del alcohol). Cuando se administraron juntos tadalafilo (20 mg) y alcohol, el tadalafilo no aumentó la reducción promedio de la presión arterial inducida por dosis altas de alcohol (0,7 g / kg o aproximadamente 180 ml de alcohol al 40% [vodka] en hombres de 80 kg), pero en algunos sujetos, se produjeron mareos posturales (vértigo) e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo con dosis más bajas de alcohol (0,6 g / kg), no se observó y se produjeron mareos con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).
- Se ha demostrado que tadalafilo aumenta la biodisponibilidad oral del etinilestradiol; se puede esperar un aumento similar con la administración oral de terbutalina, aunque la consecuencia clínica de esto es incierta.
- En estudios de farmacología clínica, no hubo interacción farmacocinética cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa). El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo importancia clínica en este estudio, debe tenerse en cuenta al coadministrar estos medicamentos.
- No se han realizado estudios específicos de interacción con fármacos antidiabéticos.

7. REACCIONES ADVERSAS

1) Experiencia en ensayos clínicos con tadalafilo

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, la incidencia de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos para un fármaco no puede compararse directamente con las tasas de incidencia en los ensayos clínicos para otros fármacos y es posible que no refleje las tasas observadas en los ensayos clínicos reales.
Tadalafilo se ha administrado a más de 9.000 hombres en ensayos clínicos realizados en todo el mundo. En los ensayos clínicos de tadalafilo para el régimen de una vez al día, un total de 1434, 905 y 115 pacientes recibieron la administración durante al menos 6 meses, 1 año y 2 años, respectivamente. Para el régimen a demanda, se administraron 1300 y más de 1000 durante al menos 6 meses y 1 año, respectivamente.

Tratamiento para la disfunción eréctil con dosificación a demanda

En ocho ensayos clínicos importantes controlados con placebo realizados durante 12 semanas, la edad media de los pacientes que recibieron tadalafilo fue de 59 años (22-88 años) y las tasas de interrupción por reacciones adversas en pacientes que recibieron el fármaco 10 o 20 mg fue 3,1%, mientras que en el grupo placebo 1,4%.
Se informaron las siguientes reacciones adversas cuando tadalafilo se administró como un régimen a demanda según lo recomendado en un ensayo clínico controlado con placebo (Tabla 1).
Tabla 1: En 8 ensayos clínicos importantes controlados con placebo de terapia a demanda (incluidos ensayos en pacientes diabéticos) con tadalafilo (10 o 20 mg) para la disfunción eréctil, ocurrieron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico notificadas en el 2% o más de los pacientes que recibieron tratamiento y notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con el medicamento en comparación con el placebo

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

Tratamiento para la disfunción eréctil con dosificación de una vez al día

En tres ensayos clínicos controlados con placebo realizados durante 12 o 24 semanas, la edad promedio de los pacientes que recibieron tadalafilo fue de 58 años (21-82 años) y la tasa de interrupción de reacciones adversas en pacientes que recibieron el fármaco fue del 4,1%. Por otro lado, fue del 2,8% en los pacientes que recibieron placebo.
Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos realizados durante 12 semanas (ver Tabla 2).
Tabla 2: En tres importantes ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo (incluidos ensayos en diabéticos) con tadalafilo administrado una vez al día (2,5 o 5 mg) para la disfunción eréctil durante 12 semanas, ocurrieron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico notificadas en más del 2% de los pacientes que reciben tratamiento y notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con el medicamento en comparación con el placebo

Reacción adversa	Placebo (N = 248)	Tadalafilo 2,5 mg (N = 196)	Tadalafil 5 mg (N = 304)
dolor de cabeza	5%	3%	6%
Indigestión	2%	4%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
lumbago	Uno%	3%	3%
Infeccion de las vias respiratorias altas	Uno%	3%	3%
rubor	Uno%	Uno%	3%
Dolor muscular	Uno%	2%	2%
tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	Uno%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor de extremidades	0%	Uno%	2%
Infección del tracto urinario	0%	2%	0%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	2%	Uno%
cólico	0%	2%	Uno%

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

Tabla 3: En un ensayo clínico controlado con placebo con tadalafilo administrado una vez al día (2,5 o 5 mg) para la disfunción eréctil durante 24 semanas ocurrieron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico notificadas en más del 2% de los pacientes que reciben tratamiento y notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con el medicamento en comparación con el placebo

Reacción adversa	Placebo (N = 94)	Tadalafilo 2,5 mg (N = 96)	Tadalafil 5 mg (N = 97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
gastroenteritis	2%	3%	5%
lumbago	3%	5%	2%
Infección de las vías respiratorias altas	0%	3%	4%
Indigestión	Uno%	4%	Uno%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	3%	2%
Dolor muscular	2%	4%	Uno%
Hipertensión	0%	Uno%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

Tratamiento de una vez al día para pacientes con hiperplasia prostática benigna, hiperplasia prostática benigna/disfunción eréctil

En tres ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo durante un período de 12 semanas (2 de los cuales eran pacientes con hiperplasia prostática benigna y 1 con hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil), la edad promedio de los pacientes que recibieron tadalafilo fue de 63 años (44-93 años) y la tasa de interrupción por reacciones adversas fue del 3,6%, mientras que en los pacientes que recibieron placebo fue del 1,6%. Las reacciones adversas que conducen a la suspensión informadas por al menos dos pacientes que recibieron tadalafilo son dolor de cabeza, dolor epigástrico y dolor muscular. Se notificaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 4).

Tabla 4: En 3 ensayos clínicos (incluidos 2 ensayos clínicos de hiperplasia prostática benigna y 1 de hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil) controlados con placebo con tadalafilo administrado una vez al día (5 mg) para la hiperplasia prostática benigna durante un período de tratamiento de 12 semanas ocurrieron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento farmacológico notificadas en ≥1% de los pacientes que reciben tratamiento y notificadas con mayor frecuencia en el grupo tratado con el medicamento en comparación con el placebo

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%
Mareos	1,0%	1,4%
Dolor de extremidades	0,0%	1,4%
Dolor muscular	0,3%	1,2%
giro	0,5%	1,0%

Además, los eventos adversos menos frecuentes (<1%) en los ensayos clínicos controlados de hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna incluyen reflujo gastroesofágico, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, dolor articular y espasmo muscular.
Se informó dolor lumbar o muscular con las frecuencias enumeradas en las Tablas 1 a 4. En los ensayos clínicos farmacológicos de tadalafilo, el dolor lumbar o el dolor muscular generalmente se produjeron 12-24 horas después de la administración y, por lo general, desaparecieron en 48 horas. El dolor lumbar / mialgia asociado con la administración de tadalafilo se caracteriza por molestias difusas bilaterales de la espalda, glúteos, muslos o músculos lumbares, y se agrava con el cóndilo transverso (decúbito lateral). En general, el dolor se notificó como leve o moderado y desapareció sin tratamiento médico, pero se notificó dolor de espalda intenso con una frecuencia baja (<5% de todos los informes). Cuando se necesita tratamiento médico, el acetaminofén o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son generalmente eficaces, pero en algunos de los sujetos que necesitan tratamiento se han utilizado analgésicos narcóticos leves (p. ej. codeína). En general, aproximadamente el 0.5% de todos los sujetos que recibieron tadalafilo cuando fue necesario interrumpieron la administración como resultado de dolor lumbar / muscular. En el ensayo de extensión abierta de 1 año, se informó dolor de espalda y dolor muscular 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 la inflamación, el daño muscular o la lesión renal.
Las tablas 2, 3 y 4 muestran las tasas de incidencia de disfunción eréctil, hiperplasia prostática benigna e hiperplasia prostática benigna / disfunción eréctil. En la prueba para el uso de tadalafilo una vez al día, las reacciones adversas de dolor lumbar y dolor muscular fueron generalmente leves o moderadas, y la tasa de interrupción fue <1% para todas las indicaciones.
La frecuencia de los cambios en la visión del color fue poco común en todos los ensayos administrados con tadalafilo (<0,1% de los pacientes).

A continuación, se muestran eventos adversos adicionales menos frecuentes (<2%) informados en ensayos clínicos controlados con tadalafilo tomado como un régimen de una vez al día o bajo demanda. La relación causal entre estos eventos adversos y este fármaco no está clara. Se

excluyen de esta lista los ejemplos que son insignificantes porque son menores, y que probablemente no estén relacionados con el uso de fármacos y son inexactos.
- Cuerpo como un todo: disminución de la fuerza laboral, edema facial, fatiga, dolor
-Sistema cardiovascular: angina, dolor de pecho, hipotensión, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, desmayos, taquicardia
-Sistema digestivo: prueba de función hepática anormal, boca seca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento de GGTP, heces blandas, náuseas, dolor epigástrico, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal
-Sistema musculoesquelético: dolor articular, dolor de cuello
-Sistema nervioso: mareos, entumecimiento, insomnio, sensaciones anormales, somnolencia, mareos
-Riñón y sistema urinario: insuficiencia renal
-Sistema respiratorio: dificultad para respirar, sangrado nasal, faringitis
-Piel: picazón, erupción cutánea, sudoración
-Oftalmología: visión borrosa, trastornos de la visión del color, conjuntivitis (incluida la congestión conjuntival), dolor ocular, aumento de la secreción de lágrimas, hinchazón de los párpados
-Audición: disminución o pérdida repentina de 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 identificaron durante el período de uso después de la aprobación de este medicamento. Dado que estas reacciones se han informado de forma espontánea en una población de un tamaño no especificado, no siempre es posible establecer una relación causal con la exposición al fármaco o evaluar de forma fiable su frecuencia. Estos eventos adversos se incluyeron debido a su gravedad, frecuencia de notificación, ninguna otra causa aparente o una combinación de estos factores.
- Sistema cardiovascular y cerebrovascular: Se han informado reacciones adversas cardiovasculares y cerebrovasculares graves, que incluyen infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones, arritmias ventriculares y taquicardia, después de la comercialización como temporalmente relacionadas con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenían factores de riesgo cardiovascular existentes. Se informó que la mayoría de estas reacciones adversas ocurrieron durante o inmediatamente después de la actividad sexual, y se informó que algunas ocurrieron inmediatamente después del uso de este medicamento sin actividad sexual. Se ha informado que otras reacciones adversas ocurren horas o días después del uso de este medicamento y la actividad sexual. No se puede determinar si estas reacciones adversas están directamente relacionadas con el fármaco, el comportamiento sexual, la enfermedad cardiovascular existente en los pacientes, si están relacionadas con una combinación de estos factores o con otros factores.
- Cuerpo como un todo: Reacciones de hipersensibilidad sistémica que incluyen urticaria, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa epidérmica.
- Sistema nervioso: migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones, pérdida total transitoria de memoria.
- Sistema oftalmológico: Se ha informado con poca frecuencia después de la comercialización en relación con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como es tadalafilo, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica [NAION], que causa pérdida de la visión,

incluidos defectos del campo visual, oclusión de la vena retiniana, obstrucción de la arteria retiniana y pérdida permanente de la visión. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenían previamente factores de riesgo anatómicos o factores de riesgo vascular para la expresión de NAION, que incluyen (pero no necesariamente se limitan a): una relación copa / disco baja (disco abarrotado), mayores de 50 años, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia, tabaquismo. No es posible determinar si la aparición de estos eventos adversos está directamente relacionada con el uso de inhibidores de la PDE5 o con factores de riesgo vascular existentes o defectos anatómicos en el paciente, o una combinación de estos factores u otros factores.
- Sistema auditivo: se ha informado de un caso de pérdida o disminución repentina de la audición como una asociación oportuna con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido este medicamento, después de la comercialización. En algunos casos, se han informado afecciones médicas y otros factores que pueden desempeñar un papel importante en las reacciones auditivas adversas. En muchos casos, la información de seguimiento médico fue limitada. No se puede determinar si estos eventos adversos informados están directamente relacionados con el uso de este medicamento, relacionados con los factores de riesgo existentes para la pérdida de audición del paciente, si estos factores se deben a una combinación de factores u otros factores.
-Sistema genitourinario: erección persistente.
-Sistema inmunológico: angioedema

3) Cuando tadalafilo se administró una vez al día, las anomalías del ECG 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 reacciones adversas.

4) Resultados de la encuesta después del marketing en Corea
1- Resultados de la poscomercialización de tadalafilo 5 mg como fármaco único
• Como resultado de una encuesta posterior a la comercialización realizada en 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 ellos, la tasa de incidencia de reacciones adversas a medicamentos que no pudieron excluirse de la relación causal con tadalafilo fue del 3,75% (23/613, 31 casos).
- Las reacciones adversas al fármaco fueron dolor de cabeza 1,14% (7/613 pacientes) [7 casos], dolor muscular 0,82% (5/613 pacientes) [5 casos], rubor 0,65% (4/613) [4 casos], enrojecimiento facial 0.49% (3 personas / 613 personas) [3 casos], picazón, congestión nasal 0.33% cada uno (2 personas / 613 personas) [2 casos], sensación anormal, discapacidad visual, palpitaciones, indigestión, edema facial 0.16 % cada uno (1/613) [1 caso].
-No hubo reacciones adversas graves con el medicamento.
-Las reacciones adversas inesperadas al medicamento fueron discapacidad visual informadas en 0,16% (1 paciente / 613 pacientes) [1 caso].

2- Resultados de la investigación después de la comercialización de tadalafilo 10 mg, 20 mg como fármaco único
● Como resultado de una encuesta posterior a la comercialización realizada en 10.500 pacientes durante 6 años para reexaminación en Corea, la incidencia de eventos adversos fue del 3.94% (414 / 10.500, 517 casos) independientemente de la relación causal con los medicamentos. Entre ellos,

la incidencia de reacciones adversas a medicamentos que no pudieron excluirse de la relación causal con tadalafilo fue del 3,47% (364 personas / 10.500 personas, 461 casos).
-En cuanto a las reacciones adversas a medicamentos, el dolor de cabeza y el enrojecimiento facial fueron los más comunes con 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 personas, 21 casos), congestión nasal 0.12% (13 personas / 10,500 personas, 13 casos), mareos 0.11% (12 personas / 10,500 personas, 12 casos), dolor abdominal 0.07% (7 personas / 10,500 personas, 7 casos), erección persistente 0,06% (6 personas / 10,500 personas, 6 casos), aumento de nitrógeno ureico en sangre 0,06% (6 personas / 10,500 personas, 6 casos), taquicardia 0,05% (5 personas / 10,500 personas, 5 casos), palpitaciones 0,04% (4 personas / 10,500 personas, 5 casos), congestión ocular y SGPT aumentada 0.04% cada uno (4 personas / 10,500 personas, 4 casos), presión torácica, vómitos, náuseas, aumento de fosfatasa alcalina, fatiga 0,03% cada uno (3 personas / 10500 personas, 3 casos), rigidez de cuello, dolor uretral, dolor de riñón, boca seca, acidez de estómago, enfermedad gastrointestinal, somnolencia, recuento de leucocitos, trombocitopenia, ansiedad, trastornos del sueño, reducción de hemoglobina 0,02% cada uno (2 personas / 10,500 personas, 2 casos), dolor ocular 0.01% (1 persona / 10,500 personas, 2 casos), dolor de pecho, dolor articular, hiperventilación, sangrado ocular, hinchazón de los párpados, sangrado conjuntival, ojos secos, calambres abdominales, aumento de la bilirrubina, trastorno de la eyaculación, dolor en los órganos reproductores externos, eritema, picor, trastorno del pene, enrojecimiento, infarto de miocardio, zumbido en los oídos, hemorragia nasal, sequedad de la nariz, aumento del nivel de creatinina en sangre, hipo, astenia, malestar abdominal, dolor abdominal, reacción alérgica, hinchazón facial, edema, fiebre, aumento de SGOT y aumento de hemoglobina en el orden del 0,01% (1 paciente / 10.500, 1 caso).
-La reacción adversa grave al fármaco fue rubor facial en 0,02% (2 personas / 10.500 personas, 2 casos).
-La tasa de incidencia de reacciones adversas inesperadas a medicamentos fue 0.31% (33 personas / 10.500 personas, 37 casos), aumento de nitrógeno ureico en sangre 0.06% (6 personas / 10.500 personas, 6 casos), aumento de fosfatasa alcalina 0.03% (3 personas) / 10.500 personas, 3 casos), rigidez de cuello, aumento del recuento de leucocitos, ansiedad, dolor uretral, dolor de riñón, reducción de hemoglobina, trombocitopenia cada 0,02% (2 personas / 10.500 personas, 2 casos), hiperventilación, hemorragia conjuntival, sequedad de ojos, hemorragia ocular, dolor, hipo, dolor en los órganos reproductores externos, trastorno de la eyaculación, fiebre, trastorno del pene, sequedad de la nariz, aumento del nivel de creatinina en sangre, aumento de la hemoglobina, eritema en cada 0,01% (1 persona / 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 estadísticamente significativos en comparación con los de otros medicamentos para los que se informaron efectos secundarios fueron los siguientes. Sin embargo, no se confirmó la relación causal con este fármaco.
-Sin efecto (medicamento ineficaz)
-Cuerpo completo: escalofríos
-Sistema musculoesquelético: dolor esquelético

TADAMAX ofrece entonces:

- Una presentación altamente disimulable, cumpliendo una función social importante.

- No requiere de deglución ya que se absorbe desde la cavidad oral y no tiene relación con la ingesta de alimento o bebidas alcohólicas en forma normal.
- Una forma de administración que permite la penetración en membranas mucosas: tadalafilo es una molécula prácticamente insoluble en agua por lo que presenta una excelente absorción a través de barreras celulares.
- A través de su presentación de **láminas bucodispersables**, favorece la desintegración del mismo y el pasaje para la absorción a nivel sublingual.
- Actúa en forma más rápida permitiendo que el medicamento alcance la circulación general mucho más rápidamente.

11) SOBREDOSIS E INTOXICACIÓN

Se han administrado dosis únicas 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 observados con dosis más bajas. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte estándar que sean necesarias. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

12) PRESENTACIÓN Y ALMACENAMIENTO

TADAMAX: Cajas conteniendo **X láminas bucodispersables**

Almacenar a no más de 30° C. La vida útil es de 24 meses.

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escríbanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de su país.