



PROYECTO DE PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1. PROYECTO DE PROSPECTO

TADALAFILO LAZAR®
Tadalafil 5 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafil.....	5,0000 mg
Celulosa microcristalina	13,1250 mg
Croscarmelosa sódica	5,6000 mg
Povidona	2,0125 mg
Lactosa monohidrato	60,5175 mg
Laurilsulfato de sodio	0,2450 mg
Estearato de magnesio	1,0000 mg
LAY AQ H05001P4 (*).....	1,2500 mg
Óxido de Hierro amarillo.....	0,10 mg

(*) Composición LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 2910: 0,75 mg; Dióxido de titanio: 0,40 mg; Polietilenglicol 400: 0,10 mg

CLASIFICACION TERAPEUTICA

TADALAFILO LAZAR® pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

INDICACIONES Y USO

Disfunción Eréctil

TADALAFILO LAZAR® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).

Hiperplasia prostática benigna

TADALAFILO LAZAR® está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HBP).

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna

TADALAFILO LAZAR® está indicado para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de acción

La erección del pene durante la estimulación sexual es provocada por el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene, como resultado de la relajación de las arterias y del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.



nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de GMPc en las células del músculo liso. El GMP cíclico provoca la relajación del músculo liso y aumenta el flujo de sangre hacia el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil al aumentar la cantidad de GMPc. El tadalafilo inhibe la PDE5. Como se necesita un estímulo sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 con tadalafilo no produce ningún efecto en caso de ausencia de estímulo sexual.

El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. No se ha establecido el mecanismo de reducción de los síntomas de la HBP.

Los estudios *in vitro* demostraron que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, la próstata y la vejiga, así como también en los músculos lisos vasculares y viscerales, en músculos esqueléticos, en las plaquetas, en los riñones, en los pulmones, en el cerebelo y en el páncreas.

Los estudios *in vitro* demostraron que el efecto del tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Estos estudios han demostrado que el tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado, los leucocitos, el músculo esquelético y otros órganos. El tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, el tadalafilo es 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es más de 9.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8, la PDE9 y la PDE10. El tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata, los testículos, los músculos esqueléticos y en otros tejidos humanos (por ej., corteza adrenal).

In vitro, el tadalafilo inhibe la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, las actividades de la PDE11A4 en las concentraciones incluidas en el rango terapéutico. No se han definido el papel fisiológico ni la consecuencia clínica de la inhibición de la PDE11 en humanos.

Farmacodinamia

. Efectos sobre la presión arterial

La administración de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos no produjo una diferencia significativa en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución máxima media de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica de pie (diferencia en la disminución máxima media de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente). Además, no se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca.

. Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con nitratos

En estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicado el uso de TADALAFILO LAZAR® en pacientes que toman alguna forma de nitratos [ver *Contraindicaciones*].

Se realizó un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafilo, en caso de necesitarse nitroglicerina en una situación de emergencia después de tomar tadalafilo. Este

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 150 sujetos de sexo masculino de por lo menos 40 años (incluidos sujetos con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) que recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafilo o placebo comparable durante 7 días. Los sujetos recibieron una sola dosis de 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) sublingual en momentos preestablecidos, tras la última dosis de tadalafilo (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después del tadalafilo). El objetivo del estudio era determinar cuando, tras la dosificación del tadalafilo, no se observaban interacciones evidentes sobre la presión arterial. En este estudio, se observó una interacción significativa entre el tadalafilo y la NTG en cada momento hasta las 24 horas inclusive. A las 48 horas, según la mayoría de las mediciones hemodinámicas, no se observó interacción entre el tadalafilo y la NTG, si bien un número algo mayor de los sujetos que recibieron tadalafilo, en comparación con los sujetos que recibieron placebo, experimentaron una mayor disminución de la presión arterial en este momento. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar. Por lo tanto, la administración de TADALAFILO LAZAR® con nitratos está contraindicada. En el caso de un paciente que haya tomado TADALAFILO LAZAR® donde se considere medicamente necesario administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de TADALAFILO LAZAR® antes de considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, solo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con monitoreo hemodinámico apropiado [ver Contraindicaciones].

. Efecto sobre la presión arterial cuando se administra con bloqueadores alfa

Se realizaron seis estudios de farmacología clínica cruzados, aleatorizados, doble ciego para investigar la posible interacción del tadalafilo con alfabloqueantes en sujetos sanos de sexo masculino. En cuatro estudios, se administró una sola dosis oral de tadalafilo a sujetos sanos de sexo masculino que tomaron a diario (al menos durante 7 días) un bloqueador alfa por vía oral. En dos estudios, se administró un bloqueador alfa por vía oral a diario (al menos durante 7 días) a sujetos sanos de sexo masculino que tomaban dosis diarias repetidas de tadalafilo.

Doxazosina

Se realizaron tres estudios de farmacología clínica con tadalafilo y doxazosina, un bloqueador alfa [1]-adrenérgico.

En el primer estudio de doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo con un diseño cruzado de 2 periodos, en sujetos sanos que tomaban 8 mg de doxazosina por vía oral a diario (n=18). La doxazosina se administró al mismo momento que el tadalafilo o el placebo después de un mínimo de siete días de administración de Doxazosina.

En el segundo estudio con doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos que tomaban doxazosina oral, ya fueran 4 u 8 mg diarios. El estudio (n=72) se realizó en tres partes, cada una cruzada de tres periodos.

En la parte A (n=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 8 a.m. El tadalafilo se administró a las 8 a.m., a las 4 p.m. o a las 8 p.m. No hubo control con placebo.

En la parte B (n=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 8 p.m. El tadalafilo se administró a las 8 a.m., a las 4 p.m. o a las 8 p.m. No hubo control con placebo.

En la parte C (n=24), se tituló la dosis de los sujetos a 8 mg de doxazosina administrada a diario a las 8 a.m. En esta parte, el tadalafilo o el placebo se administraron a las 8 a.m. o a las 8 p.m.

Se evaluaron los eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. En el estudio (n=72), se informaron 2 de estos eventos tras la administración de tadalafilo

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

(hipotensión sintomática en un sujeto, que comenzó 10 horas después de la administración y duró aproximadamente 1 hora; y mareos en otro sujeto, que comenzaron 11 horas después de la dosis y duraron 2 minutos).

No se informaron dichos eventos tras la administración de placebo. En el periodo previo a la dosis de tadalafil, se informó de un evento grave (mareos) en un sujeto durante la fase preparatoria con doxazosina.

En el tercer estudio con doxazosina, sujetos sanos (n=45 tratados; 37 completaron el estudio) recibieron una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafil o placebo durante 28 días en un diseño cruzado de dos periodos. Después de 7 días, se inició doxazosina a razón de 1 mg y se aumentó a 4 mg diarios durante los últimos 21 días de cada periodo (7 días con 1 mg; 7 días de 2 mg; 7 días de 4 mg de doxazosina).

Tras la primera dosis de 1 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafil y hubo un valor atípico en el grupo placebo debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.

Hubo 2 valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafil y ninguno en el grupo placebo tras la primera dosis de 2 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.

No hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafil y hubo dos en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie. Hubo un valor atípico con la dosis de 5 mg de tadalafil y tres en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a PA sistólica de pie <85 mmHg. Tras el séptimo día de 4 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafil; un sujeto del grupo placebo tuvo una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica de pie, y otro sujeto del grupo placebo tuvo una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. Todos los eventos adversos posiblemente relacionados con los efectos sobre la presión arterial fueron leves o moderados. Hubo dos episodios de síncope en este estudio, un sujeto después de una dosis de 5 mg de tadalafil solo, y otro sujeto tras la administración conjunta de 5 mg de tadalafil y 4 mg de doxazosina.

Tamsulosina

En un estudio con tamsulosina, se administró una sola dosis oral de 10, 20 mg de tadalafil o placebo en un diseño cruzado de 3 periodos, en sujetos sanos que tomaban 0,4 mg de tamsulosina, un bloqueador alfa-[1A]-adrenérgico selectivo, una vez al día (n=18). El tadalafil o el placebo se administraron 2 horas después de la tamsulosina tras un mínimo de siete días de dosis de tamsulosina.

No hubo sujetos con una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.

En otro estudio con Tamsulosina, sujetos sanos (n=39 tratados; 35 completaron el estudio) recibieron 14 días de una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafil o placebo en un diseño cruzado de dos periodos. Se agregó una dosis diaria de 0,4 mg de tamsulosina para los últimos siete días de cada periodo.

No hubo valores atípicos (sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en uno o más momentos).

Un sujeto que recibió placebo y tamsulosina (Día 7) y un sujeto que recibió tadalafil y tamsulosina (Día 6) tuvieron una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con la presión arterial. No se informó ningún síncope.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Alfuzosina

Se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de dos periodos, en sujetos sanos que tomaban dosis diarias de comprimidos de liberación prolongada de 10 mg de clorhidrato de alfuzosina, un bloqueador alfa [1]-adrenérgico (17 sujetos completaron el estudio). El tadalafilo o el placebo se administraron 4 horas después de la alfuzosina tras un mínimo de siete días de dosis de alfuzosina.

Hubo 1 valor atípico (sujeto con presión arterial sistólica de pie <85 mmHg) tras la administración de 20 mg de tadalafilo. No hubo sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en ningún momento. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con antihipertensivos

Amlodipina

Se realizó un estudio para evaluar la interacción entre amlodipina (5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. No hubo efectos del tadalafilo sobre los niveles de amlodipina en sangre y no hubo efectos de la amlodipina sobre los niveles del tadalafilo en sangre. La disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban amlodipina fue 3/2 mmHg, en comparación con el placebo. En un estudio similar que uso 20 mg de tadalafilo, no hubo diferencias clínicamente significativas entre el tadalafilo y el placebo en sujetos que tomaban amlodipina.

Bloqueadores del receptor de angiotensina II (con y sin otros antihipertensivos)

Se realizó un estudio para evaluar la interacción entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II y 20 mg de tadalafilo. Los sujetos del estudio tomaban cualquier bloqueador del receptor de angiotensina II comercializado, ya sea solo, o como componente de un producto combinado, o como parte de un régimen de múltiples antihipertensivos. Tras la administración, las mediciones ambulatorias de la presión arterial revelaron diferencias de 8/4 mmHg entre tadalafilo y placebo en la presión arterial sistólica/diastólica.

Bendrofluazida

Se realizó un estudio para evaluar la interacción entre bendrofluazida (2,5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban bendrofluazida fue de 6/4 mmHg, en comparación con placebo.

Enalapril

Se realizó un estudio para evaluar la interacción entre enalapril (10 a 20 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban enalapril fue de 4/1 mmHg, en comparación con placebo.

Metoprolol

Se realizó un estudio para evaluar la interacción entre metoprolol de liberación sostenida (25 a 200 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban metoprolol fue de 5/3 mmHg, en comparación con placebo.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con alcohol

El alcohol y los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. La interacción entre tadalafilo y el alcohol se evaluó en 3 estudios de farmacología clínica. En 2 de estos,



Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



se administró alcohol a una dosis de 0,7 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 180 ml de vodka (40% de alcohol) en un hombre de 80 kg, y se administró tadalafilo a una dosis de 10 mg en un estudio y de 20 mg en otro. En ambos estudios, todos los pacientes ingirieron toda la dosis de alcohol en un lapso de 10 minutos. En uno de estos dos estudios, se confirmaron niveles de 0,08% de alcohol en sangre. En estos dos estudios, más pacientes tuvieron disminuciones clínicamente significativas en la presión arterial con la combinación de tadalafilo y alcohol que con alcohol solo. Algunos sujetos informaron mareos posturales y se observó hipotensión ortostática en algunos sujetos. Cuando se administraron 20 mg de tadalafilo con una dosis menor de alcohol (0,6 g/kg, lo que equivale a 120 ml de vodka 40% de alcohol, administrado en menos de 10 minutos), no se observó hipotensión ortostática, hubo mareos con la misma frecuencia que con alcohol solo, y no se potenciaron los efectos hipotensores del alcohol.

9689

El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos en pruebas de esfuerzo por ejercicio

Se investigaron los efectos del tadalafilo sobre la función cardíaca, la hemodinamia y la tolerancia al ejercicio en un solo estudio de farmacología clínica. En este estudio cruzado, ciego, se incorporaron 23 sujetos con cardiopatía coronaria estable y evidencia de isquemia cardíaca inducida por el ejercicio. El criterio principal de valoración era el tiempo hasta la isquemia cardíaca. La principal diferencia en el tiempo total de ejercicio fue de 3 segundos (10 mg de tadalafilo vs placebo), lo que no representó una diferencia clínicamente significativa. Análisis estadísticos posteriores demostraron que el tadalafilo no era inferior al placebo con respecto al tiempo hasta la isquemia. Debe destacarse que en este estudio, en algunos sujetos que recibieron tadalafilo seguido de nitroglicerina sublingual en el periodo posterior al ejercicio, se observaron reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, compatibles con un aumento de los efectos reductores de la presión arterial de los nitratos por la administración de tadalafilo.

Efectos sobre la visión

Dosis orales únicas de inhibidores de la fosfodiesterasa demostraron un deterioro transitorio relacionado con la dosis de la discriminación de los colores (azul/verde), mediante la prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell, con efectos máximos cerca del momento de los niveles máximos en plasma. Esta observación es compatible con la inhibición de la PDE6, que participa en la fototransducción en la retina. En un estudio para evaluar los efectos de una sola dosis de 40 mg de Tadalafilo sobre la visión (N=59), no se observaron efectos sobre la agudeza visual, la presión intraocular ni en la pupilometría. Entre todos los estudios clínicos con Tadalafilo, rara vez se informaron cambios de la visión de los colores (menos del 0,1% de los pacientes).

Efectos sobre las características de los espermatozoides

Se realizaron tres estudios en hombres para evaluar el posible efecto sobre las características de los espermatozoides con 10 mg de Tadalafilo (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados a diario. No hubo efectos adversos sobre la morfología de los espermatozoides ni sobre la movilidad de los mismos en ninguno de estos tres estudios. En el estudio con 10 mg de tadalafilo durante 6 meses y en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución en las concentraciones medias de espermatozoides con respecto al placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no se vio en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 6 meses. Tampoco hubo efectos adversos en las

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



concentraciones medias de hormonas reproductivas, testosterona, hormona luteinizante u hormona foliculoestimulante ni con 10 mg ni 20 mg de tadalafilo en comparación con placebo.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de una sola dosis de 100 mg de tadalafilo sobre el intervalo QT en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y fármaco activo (ibutilida intravenosa) en 90 hombres sanos de entre 18 y 53 años. El cambio medio en el QTc (corrección de QT de Fridericia) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,9; 5,1). El cambio medio en el QTc (corrección de QT individual) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,2; 4,4). Se eligió una dosis de 100 mg de Tadalafilo (5 veces mayor que la dosis recomendada) porque esta dosis produce exposiciones que cubren las observadas con la administración conjunta de tadalafilo e inhibidores potentes de la CYP3A4 o las observadas en la insuficiencia renal. En este estudio, el aumento medio en la frecuencia cardíaca asociado con una dosis de 100 mg de tadalafilo en comparación con placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

Farmacocinética

En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran dentro de los 5 días con la administración una vez por día y la exposición es aproximadamente 1,6 veces mayor que después de una sola dosis.

Absorción: después de la administración de una sola dosis oral, la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de tadalafilo se logra entre los 30 minutos y las 6 horas (mediana de tiempo de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo después de la administración oral.

La velocidad y el grado de absorción del tadalafilo no se ven afectados por los alimentos; por lo tanto TADALAFILO LAZAR® se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución: el volumen medio aparente de distribución tras la administración oral es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del Tadalafilo en plasma se une a proteínas.

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

Metabolismo: el tadalafilo es metabolizado principalmente por la CYP3A4 en un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre metilación y glucuronidación extensas para formar el metilcatecol y el conjugado glucurónico de metilcatecol, respectivamente. El metabolito circulante principal es el glucurónico de metilcatecol. Las concentraciones de metilcatecol son inferiores al 10% de las concentraciones del glucurónico.

Los datos in vitro sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.

Eliminación: la depuración oral media del tadalafilo es de 2,5 L/hr y la vida media terminal promedio es de 17,5 horas en sujetos sanos.

El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente en las heces (alrededor del 61% de la dosis) y en menor grado en la orina (alrededor del 36% de la dosis).

Uso en ancianos: sujetos ancianos sanos de sexo masculino (de 65 años o más) tuvieron una menor depuración oral de tadalafilo, lo que da como resultado una exposición 25% mayor (AUC) sin efectos sobre la C_{max} en relación con la observada en sujetos sanos de 19 a 45 años de edad. No se justifica

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la mayor sensibilidad a los medicamentos de algunas personas mayores [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Uso en niños: el tadalafilo no se evaluó en personas menores de 18 años [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Pacientes con diabetes mellitus: en pacientes de sexo masculino con diabetes mellitus después de una dosis de 10 mg de tadalafilo, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente un 19% y la C_{max} fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. No se justifica un ajuste de la dosis.

Pacientes con HBP — En pacientes con HBP después de dosis únicas y múltiples de 20 mg de tadalafilo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la exposición (AUC y C_{max}) entre sujetos ancianos (70 a 85 años) y más jóvenes (≤ 60 años de edad).

No se justifica un ajuste de la dosis.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis: el tadalafilo no fue carcinogénico en ratas ni ratones cuando se administró a diario durante 2 años en dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, determinadas por el AUC de tadalafilo libre, fueron aproximadamente 10 veces para los ratones y 14 y 26 veces para las ratas macho y hembra, respectivamente, mayores que la exposición en humanos de sexo masculino que recibieron de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg.

Mutagénesis: el tadalafilo no fue mutagénico en las pruebas bacterianas de Ames *in vitro* ni en la prueba de mutación directa en células de linfoma de ratón. El tadalafilo no fue clastogénico en la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos ni en las pruebas de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad: no hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo ni la morfología de los órganos reproductores de ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de tadalafilo de hasta 400 mg/kg/día, dosis que produjeron AUCs para el tadalafilo libre de 14 veces para los machos o 26 veces para las hembras mayores que las exposiciones observadas en seres humanos de sexo masculino que recibieron la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg. En perros Beagle que recibieron tadalafilo a diario durante 3 a 12 meses, se observó degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en el 20-100% de los perros, lo que produjo una disminución de la espermatogénesis en el 40-75% de los perros que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el AUC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOEL por sus siglas en inglés) (10 mg/kg/día) para tadalafilo libre fue similar a la esperada en humanos con la MRHD de 20 mg.

No hubo hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratas ni ratones tratados con dosis de hasta 400 mg/kg/día durante 2 años.

Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios en animales revelaron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratones y ratas se observó necrosis linfoide y hemorragia en el bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos con una exposición a tadalafilo libre de 2 a 33 veces mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En perros se observó una mayor incidencia de arteritis diseminada en estudios de 1 y 6 meses de duración con una exposición a tadalafilo libre de 1 a 54 mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En un estudio de 12 meses en perros no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros presentaron disminución marcada

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



de glóbulos blancos (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con señales inflamatorias ante exposiciones a tadalafilo libre aproximadamente 14 a 18 veces mayores que la exposición en seres humanos con la MRHD de 20 mg. Los hallazgos anormales en los glóbulos blancos se revirtieron a las 2 semanas de interrumpido el tratamiento.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACION

No partir los comprimidos de TADALAFILO LAZAR®; se deberá tomar la dosis entera.

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad en la mayoría de los pacientes es de 10 mg, tomada antes de la actividad sexual prevista.
- Se podrá aumentar la dosis a 20 mg o reducirla a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día en la mayoría de los pacientes.

• Se demostró que TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de la administración. Por consiguiente, esto deberá tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre el uso óptimo de TADALAFILO LAZAR®.

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la disfunción eréctil es de 2,5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual.

- La dosis de TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la disfunción eréctil puede aumentarse a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual.

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada de TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días.

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada de TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual.

Uso con las comidas

TADALAFILO LAZAR® puede tomarse independientemente de las comidas.

Uso en poblaciones específicas

Insuficiencia renal

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez por día, y la dosis máxima es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.

- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: La dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día

Disfunción eréctil

- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil/Hiperplasia prostática benigna

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg. Podrá considerarse un aumento a 5 mg de acuerdo con la respuesta individual.

- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

Insuficiencia hepática

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): La dosis no deberá exceder 10 mg una vez al día. El uso de TADALAFILO LAZAR® una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático y por consiguiente, se recomienda cautela.

- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de TADALAFILO LAZAR® [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): El uso de TADALAFILO LAZAR® una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático. Por consiguiente, se recomienda cautela si se indica TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en estos pacientes.

- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de TADALAFILO LAZAR® [ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas].

Medicaciones concomitantes

Nitratos

El uso simultáneo de nitratos en cualquiera de sus formas está contraindicado [ver Contraindicaciones].

Alfabloqueantes

Cuando TADALAFILO LAZAR® se coadministra con un alfabloqueante en pacientes tratados por DE, los pacientes deberán estar recibiendo un alfabloqueante a una dosis estable antes de iniciar el tratamiento, y TADALAFILO LAZAR® deberá instituirse a la dosis mínima recomendada.

No se recomienda el uso de TADALAFILO LAZAR® combinado con alfabloqueantes para el tratamiento de la HBP.

Inhibidores de la CYP3A4

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo Ketoconazol o Ritonavir, la dosis máxima recomendada de TADALAFILO LAZAR® es 10 mg, no más de una vez cada 72 horas [ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas].

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de TADALAFILO LAZAR® es 2,5 mg.

CONTRAINDICACIONES

Nitratos

Está contraindicada la administración de TADALAFILO LAZAR® a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de manera regular y/o intermitente. En estudios farmacológicos clínicos, TADALAFILO LAZAR® ha mostrado que incrementa el efecto hipotensor de

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

los nitratos. Se piensa que es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y TADALAFILO LAZAR® sobre la vía del óxido nítrico / guanosín monofosfato cíclico (cGMP).

Reacciones de hipersensibilidad

TADALAFILO LAZAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria conocida al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa [ver *Reacciones Adversas*].

Enfermedades cardiovasculares

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 últimos 6 meses.
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada (>170/100 mm Hg).
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil y de la hiperplasia prostática benigna debe incluir una evaluación médica apropiada para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento.

Antes de recetar TADALAFILO LAZAR®, es importante considerar lo siguiente:

Cardiovascular

Los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, que incluyan TADALAFILO LAZAR®, no deben ser usados en hombres para quienes la actividad sexual sea desaconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. A los pacientes que experimenten síntomas al comenzar la actividad sexual, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar con la actividad sexual y busquen atención médica de inmediato.

Los médicos deberán explicar a los pacientes sobre la acción correcta a tomar en caso que presenten angina de pecho que requiera un tratamiento con nitroglicerina, después de haber tomado TADALAFILO LAZAR®. En el caso de un paciente que haya tomado TADALAFILO LAZAR®, cuando se considera que la administración de nitrato es medicamento necesaria para una situación con riesgo de muerte, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de TADALAFILO LAZAR® antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. No obstante, en dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitoreo hemodinámico apropiado. Por lo tanto, los pacientes que experimenten angina de pecho después de haber tomado TADALAFILO LAZAR® deben buscar atención médica de inmediato [ver *Contraindicaciones*].

Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aortica, y estenosis sub-aortica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de vasodilatadores, incluyendo inhibidores de PDE5.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Al igual que con otros inhibidores de PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vaso-dilatadoras sistémicas que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. En un estudio farmacológico clínico, tadalafilo de 20 mg dio como resultado un descenso de la media máxima en la presión arterial en posición supina, con relación al placebo, de 1.6/0.8 mmHg en sujetos sanos. Aunque este efecto no debe tener consecuencias en la mayoría de pacientes, antes de recetar TADALAFILO LAZAR®, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados de manera adversa por dichos efectos vaso-dilatadores. Los pacientes con grave descontrol autónomo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de PDE5.

Potencial para Interacciones Medicamentosas cuando se está tomando TADALAFILO LAZAR® una vez al día

Los médicos deben ser conscientes que TADALAFILO LAZAR® una vez al día proporciona niveles de tadalafilo continuos en plasma y se debe tener en cuenta cuando se evalúa el potencial de interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, nitratos, bloqueadores alfa, anti-hipertensores e inhibidores potentes de CYP3A4) y con el consumo abundante de alcohol.

Erección Prolongada

Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas con más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado un daño irreversible al tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia.

TADALAFILO LAZAR® debe ser usado con cautela en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple, o leucemia), o en pacientes con deformación anatómica del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie).

Ojos

Los médicos deben advertir a los pacientes que interrumpan el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo TADALAFILO LAZAR®, y busquen atención médica en caso de una pérdida de visión súbita en uno o en ambos ojos. Dicho evento puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION por sus siglas en inglés), una causa de disminución en la visión que incluye la pérdida permanente de la visión que ha sido informada en muy pocos casos después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5.

No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores.

Los médicos también deben explicar a los pacientes sobre el incremento de riesgo de NAION en individuos que ya han padecido de NAION en un ojo, incluyendo si dichos individuos pudieran ser afectados de manera adversa por el uso de vaso-dilatadores tales como los inhibidores de PDE5 (ver *Reacciones Adversas*).

En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias conocidas, incluyendo retinitis pigmentosa, y por ello no se recomienda el uso en estos pacientes.

Pérdida Súbita de la Audición

Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar los inhibidores de PDE5, incluyendo TADALAFILO LAZAR®, y buscar atención médica de inmediato en caso de una disminución súbita o pérdida de la audición. Estos casos que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



han informado que estos síntomas se presentan en asociación temporal con la toma de inhibidores de PDE5, incluyendo TADALAFILO LAZAR®. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores [ver *Reacciones Adversas*].

Bloqueadores alfa y Antihipertensivos

Los médicos deben explicar a los pacientes sobre el potencial de TADALAFILO LAZAR® para incrementar el efecto hipotensor de los bloqueadores alfa y medicamentos anti-hipertensivos.

Se aconseja tener cuidado cuando se administran simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Tanto los inhibidores de PDE5, incluyendo TADALAFILO LAZAR®, como los agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos son vaso-dilatadores con efectos hipotensores. Cuando se combinan vaso-dilatadores, se puede esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial de manera importante, lo que puede llevar a una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayo).

Se debe tener en cuenta lo siguiente:

Disfunción Eréctil

- Los pacientes deben encontrarse estables en la terapia con bloqueadores alfa antes de comenzar el uso del inhibidor de PDE5.

Los pacientes que muestran inestabilidad hemodinámica únicamente con terapia con bloqueadores alfa, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.

- En aquellos pacientes que se encuentran estables con la terapia con bloqueadores alfa, se debe comenzar con los inhibidores de PDE5 en las dosis mínimas recomendadas.

- En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de PDE5, la terapia con bloqueadores alfa se debe comenzar con la dosis mínima. El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con un incremento en la disminución de la presión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.

- La seguridad en el uso combinado de inhibidores PDE5 y bloqueadores alfa puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y otros fármacos anti hipertensivos [Ver *Posología y Administración e Interacciones Medicamentosas*].

Hiperplasia prostática benigna

- La eficacia de la administración simultánea de un bloqueador alfa y TADALAFILO LAZAR® para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna no se ha estudiado adecuadamente, y debido a los posibles efectos vasodilatadores del uso combinado que llevan a una reducción de la presión arterial, no se recomienda la combinación de TADALAFILO LAZAR® y bloqueadores alfa para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

- Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfas por hiperplasia prostática benigna deberán interrumpir su bloqueador alfa por lo menos un día antes de iniciar TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Insuficiencia Renal

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad

TADALAFILO LAZAR® deberá limitarse a 5 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o enfermedad renal terminal en hemodiálisis. La dosis inicial de TADALAFILO LAZAR® en pacientes con depuración de creatinina 30 – 50 mL/min deberá ser

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



de 5 mg no más de una vez al día, y la dosis máxima deberá limitarse a 10 mg no más de una vez cada 48 horas. [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día

Disfunción Eréctil

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Hiperplasia Prostática Benigna y Disfunción Eréctil / Hiperplasia Prostática Benigna

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. En pacientes con depuración de creatinina 30-50 mL/min, iniciar con una dosis de 2,5 mg una vez al día, y aumentarla a 5 mg una vez al día según la respuesta individual.

Insuficiencia Hepática

TADALAFILO LAZAR® para uso según necesidad

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis de TADALAFILO LAZAR® no deberá exceder 10 mg. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de TADALAFILO LAZAR® en este grupo.

TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día

No se ha evaluado exhaustivamente el uso de TADALAFILO LAZAR® una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Por lo tanto, se recomienda precaución si se indica TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día en estos pacientes. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de TADALAFILO LAZAR® en este grupo.

Alcohol

Los pacientes deben tener en cuenta que tanto el alcohol como el TADALAFILO LAZAR, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves.

Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera combinada, los efectos hipotensores de cada compuesto individual pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que un consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con TADALAFILO LAZAR® puede incrementar el potencial para producir signos y síntomas ortostáticos incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.

Uso Concomitante de Inhibidores Potentes de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

TADALAFILO LAZAR® es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de TADALAFILO LAZAR® debe ser limitada a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir, ketoconazol e itraconazol. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 y TADALAFILO LAZAR® de Una Dosis Diaria, la dosis de TADALAFILO LAZAR® no debe exceder 2.5 mg.

Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otras Terapias para la Disfunción Eréctil

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de TADALAFILO LAZAR® con otros inhibidores de la PDE5 ni con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes que no tomen TADALAFILO LAZAR® con otros inhibidores de la PDE5.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Efectos en el Sangrado

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. El PDE5 se encuentra en las plaquetas. Cuando se administra en combinación con aspirina, el tadalafilo 20 mg no prolonga el tiempo de sangrado, comparado con el efecto que la aspirina causa por sí sola. TADALAFILO LAZAR® no ha sido administrado a pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa significativa. Aunque TADALAFILO LAZAR® no ha mostrado que incremente el tiempo de sangrado en sujetos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa de importancia debe basarse en una evaluación cuidadosa del costo-beneficio y con mucho cuidado.

Asesoramiento a Pacientes acerca de Enfermedades de Transmisión Sexual

El uso de TADALAFILO LAZAR® no brinda protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el aconsejar a los pacientes acerca de las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Consideración de otras afecciones urológicas antes de iniciar el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna

Antes de iniciar el tratamiento con TADALAFILO LAZAR® para HBP, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares.

Además, el cáncer de próstata y la HBP pueden coexistir.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos realizados con el innovador

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones sumamente variadas, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en las pruebas clínicas de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica médica.

Tadalafilo para uso según necesidad en la Disfunción Eréctil

En ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo de 12 semanas de duración, la media de edad fue 59 años (rango 22 a 88) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en pacientes tratados con tadalafilo 10 o 20 mg fue del 3,1%, en comparación con el 1,4% en los pacientes tratados con placebo.

Cuando en los estudios clínicos controlados con placebo se lo tomó según la recomendación, se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 1) para tadalafilo para uso según necesidad:

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con tadalafilo (10 o 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo (incluido un estudio en pacientes con diabetes) para tadalafilo para uso según necesidad en la DE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Reacción adversa	Placebo (N=476)	Tadalafilo 5 mg (N=151)	Tadalafilo 10 mg (N=394)	Tadalafilo 20 mg (N=365)
Cefalea	5%	11%	11%	15%
Dispepsia	1%	4%	8%	10%
Dolor de espalda	3%	3%	5%	6%
Mialgia	1%	1%	4%	3%
Congestión nasal	1%	2%	3%	3%
Enrojecimiento	1%	2%	3%	3%
Dolor en extremidad	1%	1%	3%	3%

Tadalafilo para uso una vez al día en la Disfunción Eréctil

En tres estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 12 o 24 semanas, la edad media fue 58 años (rango de 21 a 82) y la tasa de discontinuidad debido a hechos adversos en los pacientes tratados con tadalafilo fue de 4.1%, comparada con 2.8% en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Se informaron los siguientes eventos adversos (ver Tabla 2) en pruebas médicas de 12 semanas de duración.

Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por $\geq 2\%$ de pacientes tratados con tadalafilo para uso una vez al día (2.5 o 5mg) y más frecuente con el fármaco que con el placebo en los tres Estudios Clínicos de Fase 3 controlados por placebo a las 12 semanas (Incluyendo un Estudio en Pacientes con Diabetes) para tadalafilo para uso una vez al día en la disfunción eréctil.

Reacción Adversa	Placebo (N=248)	Tadalafilo 2.5 mg (N=196)	Tadalafilo 5 mg (N=304)
Cefalea	5%	3%	6%
Dispepsia	2%	4 %	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Infección del tracto respiratorio superior	1%	3%	3%
Rubor	1%	1%	3%
Mialgia	1%	2%	2%
Tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor en extremidades	0%	1%	2%

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Infección al tracto urinario	0%	2%	0%
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	0%	2%	1%
Dolor abdominal	0%	2%	1%

Los siguientes hechos adversos fueron informados (ver Tabla 3) en tratamiento de 24 semanas en un estudio clínico controlado con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por >_2% de pacientes tratados con tadalafilo para uso una vez al día (2.5 o 5mg) y más frecuente con el fármaco que con el placebo en un Estudio Clínico controlado por placebo con duración del tratamiento de 24 semanas para tadalafilo para uso una vez al día en la disfunción eréctil.

Reacción Adversa	Placebo (N=94)	Tadalafilo 2.5 mg (N=96)	Tadalafilo 5 mg (N=97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis	2%	3%	5%
Dolor de espalda	3%	5%	2%
Infección del tracto respiratorio superior	0%	3%	4%
Dispepsia	1%	4%	1%
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	0%	3%	2%
Mialgia	2%	4%	1%
Hipertensión	0%	1%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

Tadalafilo para uso una vez al día en la Hiperplasia Prostática Benigna y la Disfunción Eréctil con Hiperplasia Prostática Benigna

En tres estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, dos en pacientes con HBP y uno en pacientes con DE mas HBP, la media de edad fue 63 años (rango 44 a 93) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en los pacientes tratados con Tadalafilo fue del 3,6% en comparación con el 1,6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación informadas por lo menos por 2 pacientes tratados con Tadalafilo incluyeron cefalea, dolor abdominal superior, y mialgia. Se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 4).

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

[Handwritten signature]
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con tadalafilo para uso una vez al día (5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en tres estudios clínicos controlados con placebo de tratamiento durante 12 semanas (incluidos dos estudios para tadalafilo para uso una vez al día en la HBP y un estudio para DE mas HBP

Reacción adversa	Placebo (N=576)	Tadalafilo 5 mg (N=581)
Cefalea	2,3%	4,1%
Dispepsia	0,2%	2,4%
Dolor de espalda	1,4%	2,4%
Nasofaringitis	1,6%	2,1%
Diarrea	1,0%	1,4%
Dolor en extremidad	0,0%	1,4%
Mialgia	0,3%	1,2%
Mareos	0,5%	1,0%

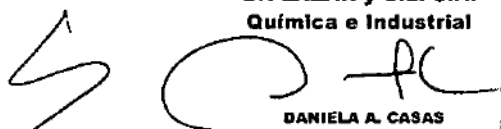
Otras reacciones adversas menos comunes ($<1\%$) informadas en los estudios controlados de tadalafilo para HBP o DE más HBP incluyeron:

Enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia, y espasmo muscular.

El dolor de espalda o mialgia fue reportado con las tasas de incidencia descritas en las Tablas 1 a 4. En las pruebas farmacológicas clínicas con tadalafilo, el dolor de espalda o mialgia se presenta generalmente de 12 a 24 horas después de la dosis y generalmente se solucionó dentro de las 48 horas. El dolor de espalda/mialgia asociado con el tratamiento con tadalafilo se caracterizó por un dolor muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslo o toracolumbar que se exacerbaba en posición supina. En general, se reportó que el dolor era leve o moderado y se solucionó sin tratamiento médico, pero se informó de un dolor de espalda fuerte con baja frecuencia ($<5\%$ de todos los informes). Cuando fue necesario el tratamiento médico, fueron generalmente efectivos el paracetamol o fármacos anti inflamatorios no esteroideos; sin embargo, en un pequeño porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento, se usó un narcótico suave (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente 0.5% de todos los sujetos tratados con tadalafilo para uso según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/mialgia. En el estudio de extensión de etiqueta abierta de un año, se reportaron dolor de espalda y mialgia en 5.5% y 1.3% de pacientes, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo mediciones por inflamación, lesión muscular, o daño renal no revelaron evidencias de patología médica subyacente importante. Las tasas de incidencia para tadalafilo para uso una vez al día en Disfunción eréctil, hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil / hiperplasia prostática benigna se describen en las Tablas 2, 3 y 4. En los estudios de tadalafilo para uso una vez al día, los eventos de dolor de espalda y mialgia fueron generalmente leves o moderados con una tasa de discontinuidad de $<1\%$ para todas las indicaciones.

A través de todos los estudios con cualquier dosis de tadalafilo, los reportes sobre cambios en la visión de colores fueron escasos ($<0.1\%$ de los pacientes).

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



La siguiente sección identifica eventos adicionales, menos frecuentes (<2%) reportados en estudios clínicos controlados de tadalafilo para uso una vez al día o para uso según necesidad. La relación de causalidad de estos eventos con tadalafilo es incierta. Se excluyen de esta lista aquellos eventos que fueron menores, sin ninguna relación verosímil con el uso del fármaco, y con reportes demasiado imprecisos para ser significativos:

Organismo en general - astenia, edema facial, fatiga, dolor

Sistema Cardiovascular - angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto al miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Sistema Digestivo - pruebas de función hepática anormal, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento en GGTP (gama glutamil transpeptidasa), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.

Sistema Músculo-esquelético - artralgia, dolor de cuello

Sistema Nervioso - mareos, hipostesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo.

Sistema Renal y Urinario - insuficiencia renal.

Sistema Respiratorio - disnea, epistaxis, faringitis

Piel y Anexos Cutáneos - prurito, erupción cutánea, sudoración

Oftalmológico - visión borrosa, cambios en la visión de color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento de lagrimeo, hinchazón de párpados.

Otológico - disminución súbita o pérdida de la audición, tinnitus

Sistema Urogenital - incremento de la erección, erección espontánea del pene.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de tadalafilo con posterioridad a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la medicación. Estos eventos han sido escogidos para ser incluidos ya sea debido a su gravedad, frecuencia de reportes, falta de una causa alternativa clara, o una combinación de estos factores.

Sistema Cardiovascular y cerebrovascular: se han reportado después de la comercialización eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto al miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones, y taquicardia, en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Muchos de estos eventos se reportaron que ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual, y unos cuantos fueron reportados que ocurrieron después del uso de tadalafilo y sin actividad sexual. Otros eventos se reportaron como ocurridos desde horas a días después del uso de tadalafilo y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con tadalafilo, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores, o con otros factores.

Organismo en general: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, y dermatitis exfoliativa.

Sistema Nervioso: migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones y amnesia global transitoria.

Oftalmológico: defecto en el campo visual, oclusión de la vena retina, oclusión de la arteria retina

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



En el periodo post-comercialización, la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) una causa de disminución de la visión incluyendo la pérdida permanente de la visión, se ha reportado en raras ocasiones en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo tadalafilo. La mayoría, pero no la totalidad de estos pacientes tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares para el desarrollo de NAION, incluyendo pero no necesariamente limitados a: la relación entre excavación y diámetro del disco ocular, edad por encima de los 50, diabetes, hipertensión, arteriopatía coronaria, hiperlipidemia, y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5, con los factores de riesgos vasculares subyacentes del paciente o con defectos anatómicos, con una combinación de estos factores, o con otros factores [ver *Advertencias y Precauciones*].

Otológicos - En el periodo post-comercialización, se han reportado casos de disminución súbita o pérdida de la audición en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo tadalafilo. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos otológicos adversos. En muchos casos, la información sobre seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de tadalafilo, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de audición, con una combinación de estos factores, o con otros factores [ver *Advertencias y Precauciones*].

Sistema Urogenital: priapismo [ver *Advertencias y Precauciones*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial para Interacciones Farmacodinámicas con TADALAFILO LAZAR®

Nitratos: está contraindicada la administración de TADALAFILO LAZAR® a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. En estudios farmacológicos clínicos, el tadalafilo ha mostrado que potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Para un paciente que haya tomado TADALAFILO LAZAR®, cuando se considera que la administración de nitrato es necesaria por razones médicas, para una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de TADALAFILO LAZAR® antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico.

Bloqueadores Alfa. se aconseja tener cuidado cuando se administra simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa.

Los inhibidores de PDE5, incluyendo TADALAFILO LAZAR® y agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos ya que ambos son vasodilatadores cuyo efecto es la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. Los estudios farmacológicos clínicos han sido realizados con coadministración de tadalafilo con doxazosina o tamsulosina.

Antihipertensivos: los inhibidores de PDE5, incluyendo el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. Los estudios farmacológicos clínicos fueron realizados para evaluar el efecto de tadalafilo en la potenciación de los efectos de disminución de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos escogidos (amlodipina, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, bendrofluazida, enalapril, y metoprolol).

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Se produjeron pequeñas reducciones en la presión sanguínea luego de la coadministración de tadalafilo con estos agentes, en comparación con el placebo [Ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Alcohol: tanto el alcohol como el tadalafilo, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman vasodilatadores leves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la presión arterial de cada compuesto individual. El consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más) combinado con TADALAFILO LAZAR® puede aumentar las posibilidades de signos y síntomas ortostáticos, los cuales incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial en posición de pie, mareos y cefalea. El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Potencial para que Otros Fármacos Afecten a TADALAFILO LAZAR®

Antiácidos: la administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafilo redujeron la tasa de absorción aparente de tadalafilo sin alterar la exposición (AUC) al tadalafilo.

Antagonistas H₂ (por ejemplo, nizatidina): un aumento en el pH gástrico producto de la administración de nizatidina no tuvo efecto importante en la farmacocinética.

Inhibidores de Citocromo P450: tadalafilo es un sustrato de la CYP3A4 y es predominantemente metabolizado por esta isoenzima. Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición del tadalafilo.

Ketoconazol (400 mg diario), un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, incremento la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 312%, y C_{max} en 22%, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. solo. Ketoconazol (200 mg. diario) incremento la exposición de tadalafilo 10 mg. dosis única (AUC) en 107% y C_{max} en 15%, relativo únicamente a los valores de tadalafilo 10 mg.

Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inhibidores de CYP3A4, tales como la eritromicina, itraconazoles, y jugo de uva, podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

Inhibidor de la Proteasa VIH: Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado sostenido), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6, incrementaron la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 32% con un 30% de reducción en C_{max}, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. solo. Ritonavir (200 mg. dos veces al día) incremento la exposición de tadalafilo 20 mg. dosis única (AUC) en 124%, sin cambios en C_{max}, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. solo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

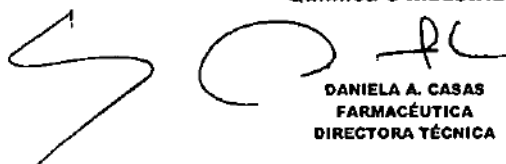
Inductores de Citocromo P450: los estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición del tadalafilo.

Rifampicina (600 mg. diario) un inductor de CYP3A4 redujo la exposición de tadalafilo 10 mg. dosis única (AUC) en 88% y C_{max} en 46%, relativo a los valores de tadalafilo 10 mg solo. Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inductores de CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital, podrían reducir la exposición del tadalafilo. No se justifica un ajuste de la dosis. La exposición reducida de tadalafilo con la coadministración de rifampicina u otros inductores de CYP3A4 pueden anticipar que disminuirá la eficacia de TADALAFILO LAZAR® para uso una vez al día; la magnitud de la disminución de la eficacia se desconoce.

Potencial para que TADALAFILO LAZAR® afecte a otros fármacos

Aspirina: Tadalafilo no potencia el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por la aspirina.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Sustratos de Citocromo P450: No se espera que TADALAFILO LAZAR® cause una inhibición clínicamente importante o una inducción de la depuración de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP). Los estudios han demostrado que el tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del P450, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1.

CYP1A2 (por ejemplo, Teofilina): Tadalafilo no tuvo efecto importante en la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento (3 pulsaciones por minutos) de la frecuencia cardíaca asociado con la teofilina.

CYP2C9 (por ejemplo, Warfarina): Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina, ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducida por warfarina.

CYP3A4 (por ejemplo, Midazolam o Lovastatin): Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) al midazolam o lovastatin.

Glicoproteína-P (por ejemplo, Digoxina): la coadministración de tadalafilo (40 mg una vez al día) por 10 días no tuvo efecto importante en la farmacocinética constante de digoxina (0.25 mg/día) en sujetos sanos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría B. TADALAFILO LAZAR® no está indicado para uso en mujeres. No hay estudios adecuados y bien controlados de TADALAFILO LAZAR® en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencias de daño fetal.

Efectos No-teratogénicos: Los estudios en reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad, o fetotoxicidad cuando se dio tadalafilo a ratas o ratones preñadas en exposiciones de hasta 11 veces la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg/día durante la organogénesis. En uno de dos estudios de desarrollo perinatal/postnatal en ratas, la supervivencia de las crías después del parto disminuyó luego de la exposición materna a dosis de tadalafilo más de 10 veces mayores que la MRHD basada en el AUC. Se observaron signos de toxicidad materna con dosis mayores a 16 veces la MRHD basada en el AUC. Las crías que sobrevivieron se desarrollaron y reprodujeron normalmente.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas con dosis de 60, 200, y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la sobrevivencia posnatal de las crías. El nivel sin efectos adversos observados (NOEL) para toxicidad materna fue 200 mg/kg/día y para toxicidad del desarrollo fue 30 mg/kg/día. Esto da múltiplos de exposición de aproximadamente 16 y 10 veces el AUC en humanos para la MRHD de 20 mg, respectivamente.

El tadalafilo y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo cual da lugar a exposición fetal en las ratas.

Lactancia

TADALAFILO LAZAR® no está indicado para uso en mujeres. Se desconoce si el tadalafilo se excreta en la leche materna. Mientras que el tadalafilo o algún metabolito de tadalafilo fueron excretados en la leche materna de las ratas, los niveles del fármaco en la leche animal no pueden predecir los niveles del fármaco en la leche materna humana.

El tadalafilo y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente 2,4 veces mayores que las halladas en plasma.

Uso Pediátrico

TADALAFILO LAZAR® no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Uso Geriátrico

Del número total de sujetos en estudios clínicos sobre tadalafilo, aproximadamente el 25% tenía 65 años de edad o más, mientras que aproximadamente el 3% tenía 75 años o más. Del número total de sujetos en los estudios clínicos de tadalafilo en la HBP (incluido el estudio en DE/HBP), aproximadamente el 40% tenía más de 65 años, mientras que alrededor del 10% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en cuanto a eficacia y seguridad entre los sujetos mayores (>65 años y ≥75 años de edad) comparados con los sujetos menores (≤65 años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de dosis basado solamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos.

Insuficiencia Hepática

En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación Child-Pugh A o B) fue comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No hay datos disponibles para dosis mayores de 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Hay datos insuficientes para sujetos con insuficiencia hepática grave (Clasificación Child-Pugh C).

Insuficiencia Renal

En estudios de farmacología clínica con una sola dosis de tadalafilo (de 5 a 10 mg), la exposición al Tadalafilo (AUC) se duplicó en sujetos con depuración de creatinina de 30 a 80 mL/min. En sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, la C_{max} se duplicó y el AUC aumentó entre 2,7 y 4,8 veces luego de una sola administración de 10 o 20 mg de tadalafilo. La exposición al metilcatecol total (no conjugado más glucurónido) fue de 2 a 4 veces más alta en sujetos con insuficiencia renal, comparados con aquellos sujetos con función renal normal.

La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas con posterioridad a la dosis) contribuyó de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo o metabolito. En un estudio farmacológico clínico (N=28) a una dosis de 10 mg.

Se reportó dolor de espalda como un efecto adverso limitante en pacientes varones con depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min. A una dosis de 5 mg, la incidencia y gravedad del dolor de espalda no fue significativamente diferente que en la población general. En pacientes con hemodiálisis que tomaban 10 o 20 mg de tadalafilo, no se reportaron casos de dolor de espalda. [Ver Dosis y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones]

SOBREDOSIS

Se han dado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos, y se han dado dosis múltiples diarias de hasta 100 mg. a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a aquellos vistos en dosis menores. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas regulares de apoyo, según se requiera. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666. Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777. Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

CONSERVACION

Conservar a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30°C.

Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

9 6 8 9



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.105

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



2. PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

INFORMACION PARA EL PACIENTE

TADALAFILO LAZAR®

Tadalafil 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

En este prospecto:

1. Qué contiene TADALAFILO LAZAR® y qué es el tadalafil
2. Para qué se utiliza
3. Quiénes no pueden recibir este medicamento
4. Antes de tomar TADALAFILO LAZAR®
5. Posibles efectos adversos.
6. Cómo tomar TADALAFILO LAZAR®
7. Información adicional para el paciente

1. Qué contiene TADALAFILO LAZAR® y qué es el tadalafil

TADALAFILO LAZAR® comprimidos 5 mg contiene: Tadalafil 5 mg. Excipientes c.s.

El principio activo tadalafil pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

2. Para qué se utiliza

TADALAFILO LAZAR® está indicado en hombres adultos para el tratamiento de:

Disfunción eréctil. Ésta se produce cuando un hombre no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria. TADALAFILO LAZAR® ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.

Es importante advertirle que TADALAFILO LAZAR® no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por lo tanto usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



Síntomas urinarios asociados con una enfermedad común llamada hiperplasia benigna de próstata. Ésta se produce cuando la próstata aumenta de tamaño con el paso de los años. Los síntomas incluyen dificultad para empezar a orinar, sensación de que la vejiga no se ha vaciado completamente, necesidad de orinar con mayor frecuencia, incluso por la noche. Tadalafilo mejora el riego sanguíneo y relaja los músculos de la próstata y de la vejiga, lo que puede reducir los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.

3. Quiénes no pueden recibir este medicamento.

No tome TADALAFILO LAZAR

- si es alérgico a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este es un grupo de medicamentos ("nitratos") que se utilizan para el tratamiento de la angina de pecho ("dolor de pecho"). Se ha visto que TADALAFILO LAZAR aumenta los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, dígaselo a su médico.
- si padece una enfermedad grave de corazón o recientemente ha sufrido un ataque cardíaco.
- si recientemente ha sufrido un accidente cerebrovascular.
- si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada.
- si alguna vez ha presentado pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad descrita algunas veces como "infarto del ojo".

No se debe usar en niños ni en adolescentes menores de 18 años ni en mujeres.

4. Antes de tomar TADALAFILO LAZAR *

Consulte a su médico antes de empezar a tomar TADALAFILO LAZAR®.

Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome TADALAFILO LAZAR si ya está utilizando nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por TADALAFILO LAZAR® o pueden afectar el buen funcionamiento de

TADALAFILO LAZAR®. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:

- un alfa bloqueante (utilizados a veces para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata).
- otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.
- medicamentos como ketoconazol (para el tratamiento de las infecciones fúngicas) o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida o de la infección por VIH.
- fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (medicamentos anticonvulsivos).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol.

No tome TADALAFILO LAZAR simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, TADALAFILO LAZAR® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada. Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:

- reacciones alérgicas incluyendo erupciones (poco frecuente).
- dolor de pecho- no use nitratos pero busque ayuda médica inmediatamente (poco frecuente).
- erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar TADALAFILO LAZAR® (frecuencia rara). Si usted sufre este tipo de erección, que puede tener una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- pérdida de visión repentina (frecuencia rara).

Un efecto adverso muy frecuente de TADALAFILO LAZAR es dolor de cabeza y puede afectar a más de 1 de cada 10 personas.

Otros efectos adversos que se han comunicado:

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, mareo, indigestión y reflujo.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

6. Cómo tomar TADALAFILO LAZAR®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos de TADALAFILO LAZAR® son para administración por vía oral únicamente en hombres. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida.

El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar TADALAFILO LAZAR®, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08 % o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

Para el tratamiento de la disfunción eréctil

La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Su médico puede ajustar la dosis a 2,5 mg en función de su respuesta a TADALAFILO LAZAR®. Esto se hará tomando un comprimido de 2,5 mg.

No tome TADALAFILO LAZAR® más de una vez al día.

Para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

La dosis es de un comprimido de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

Si tiene hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil, la dosis sigue siendo de un comprimido de 5 mg una vez al día.

No debe tomar TADALAFILO LAZAR® más de una vez al día. Si toma más TADALAFILO LAZAR® del que debe consulte con su médico. Puede experimentar efectos adversos descritos en la sección 4.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

9 6 8 9



7. Información adicional para el paciente
¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650

Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT Responde

0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservación:

Conservar en lugar seco, a menos de 30°C.

No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.105

Dr. Lazar y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión:.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA