

PROYECTO DE PROSPECTO

TALIS[®]
TADALAFILO 5 - 20 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido de TALIS[®] 5 mg contiene:

Tadalafil 5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 102 27,000 mg, croscarmelosa sódica 11,160 mg, dióxido de silicio coloidal 0,540 mg, dióxido de titanio 1,410 mg, estearato de magnesio vegetal 1,800 mg, hidroxipropilcelulosa 1,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 3,270 mg, lactosa 105,196 mg, laurilsulfato de sodio 0,504 mg, triacetina 0,600 mg, lactosa monohidrato 27,000 mg, óxido de hierro amarillo 0,120 mg.

Cada Comprimido de TALIS[®] 20 mg contiene:

Tadalafil 20 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 102 54,000 mg, croscarmelosa sódica 22,320 mg, dióxido de silicio coloidal 1,080 mg, dióxido de titanio 2,160 mg, estearato de magnesio vegetal 3,600 mg, hidroxipropilcelulosa 3,600 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 6,540 mg, lactosa 200,392 mg, laurilsulfato de sodio 1,008 mg, triacetina 1,200 mg, lactosa monohidrato 54,000 mg, óxido de hierro amarillo 0,900 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
Código ATC: G04BEOS

INDICACIONES

TALIS[®] 5 mg está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

TALIS[®] 20 mg está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.

El uso de TALIS[®] no está indicado en mujeres.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tadalafil es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Durante la estimulación sexual se produce la liberación

local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Farmacodinamia

El efecto de la inhibición de la PDE5 en la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso y en las arterias pulmonares es también observado en la musculatura lisa de la próstata, de la vejiga urinaria y de sus suplementos vasculares. La relajación provoca el aumento de la perfusión sanguínea y puede reducir los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB). La relajación de la musculatura lisa de la próstata y de la vejiga urinaria pueden complementar estos efectos vasculares.

Estudios in vitro mostraron que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5, encontrada en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, próstata y vejiga, así como en la musculatura lisa vascular y visceral, músculo-esquelético, plaquetas, riñones, pulmones, cerebelo y páncreas.

El efecto del tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas.

El tadalafilo es 10.000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, enzimas que son encontradas en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, musculo-esquelético y otros órganos.

El tadalafilo es 10.000 veces más potente para PDE5 que para PDE3, una enzima encontrada en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre PDE3 es importante porque PDE3 es una enzima utilizada en la contractilidad cardíaca.

Adicionalmente, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para PDE5 que para PDE6, una enzima encontrada en la retina y que es responsable de la fototransducción.

El tadalafilo es también 9.000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE8, PDE9, y PDE10; y 14 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE11. La distribución en los tejidos y los efectos fisiológicos de la inhibición de la PDE8 hasta PDE11 no fueron aclarados.

Farmacocinética

Absorción:

El tadalafilo es rápidamente absorbido después de la administración oral y la concentración plasmática máxima promedio observada (C_{máx}) se alcanza en un tiempo promedio de 2 horas después de la administración. No se determinó la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo después de la dosis oral.

La velocidad y extensión de la absorción del tadalafilo no son influenciadas por la alimentación, por lo tanto, el tadalafilo puede ser tomado con o sin alimento. El período de la administración (mañana versus noche) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la velocidad y extensión de la absorción.

Distribución:

El volumen de distribución promedio es de aproximadamente 63 litros, indicando que el tadalafilo es distribuido en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo está ligado a las proteínas plasmáticas. Menos de 0,0005% de la dosis administrada aparece en el semen de individuos sanos.

Metabolismo:

El tadalafilo es predominantemente metabolizado por el citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. El mayor metabolito circulante es la glucuronida metilcatecol. Este metabolito es por lo menos 13.000 veces menos potente que el tadalafilo para PDE5. Consecuentemente, no se espera que sea clínicamente activo en las concentraciones observadas de los metabolitos.

Eliminación:

El clearance promedio para el tadalafilo es 2,5 L/h y la semivida promedio es de 17,5 horas en individuos sanos. El tadalafilo es excretado predominantemente como metabolitos, principalmente en las heces (aproximadamente 61% de la dosis) y, en menor extensión, en la orina (aproximadamente 36% de la dosis).

En un intervalo de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición (área bajo la curva - AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio son alcanzadas dentro de los 5 días de dosis única diaria. La farmacocinética determinada en una población de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos: Individuos con edad avanzada sanos (65 años o más) tuvieron un clearance menor de tadalafilo, provocando una exposición (AUC) 25% mayor en relación a individuos sanos de entre 19 y 45 años de edad. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no exige un ajuste de dosis.

Pediátricos: el tadalafilo no fue evaluado en individuos con menos de 18 años.

Insuficiencia Hepática: la exposición al tadalafilo (AUC) en individuos con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clases A y B) es comparable a la exposición en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia Renal: en individuos con insuficiencia renal, incluyendo a aquellos en hemodiálisis, la exposición al tadalafilo (AUC) fue mayor que en individuos sanos.

Pacientes con Diabetes: La exposición al tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% menor que el valor de AUC para individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no exige un ajuste de dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- *Uso de TALIS® en caso de necesidad:*

Hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

La dosis puede incrementarse a 20 mg o disminuirse a 5 mg, dependiendo la eficacia y tolerabilidad individual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

- *Uso de TALIS® una vez al día:*

Disfunción eréctil

La dosis inicial recomendada de tadalafilo es 2,5 mg una vez por día, tomándose aproximadamente a la misma hora todos los días, sin considerar el tiempo de la actividad sexual. La dosis de una vez por día puede incrementarse a 5 mg/día, de acuerdo a la eficacia y tolerabilidad.

Hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada es 5 mg una vez por día, tomada aproximadamente a la misma hora cada día.

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada es 5 mg una vez por día, tomada aproximadamente a la misma hora cada día.

Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

- *Uso de TALIS® en caso de necesidad:*

-Clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg, no más de una vez por día. La dosis máxima es de 10 mg no más de una vez en 48 horas.

-Clearance de creatinina menor a 30 ml/min o en hemodialisis: La dosis máxima es 5 mg no más de una vez cada 72 horas.

- *Uso de TALIS® una vez por día:*

Disfunción eréctil:

-Clearance de creatinina menor a 30 ml/min o en hemodiálisis: No se recomienda el tadalafilo para usar una vez por día.

Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil/ hiperplasia prostática benigna

-Clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min: Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg. Un incremento a 5 mg puede considerarse en base a la respuesta individual.

-Clearance de creatinina menor a 30 ml/min o en hemodialisis: No se recomienda el tadalafilo para usar una vez por día.

Insuficiencia hepática

- *Uso de TALIS® en caso de necesidad:*

Insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh Class A o B): La dosis no debe exceder los 10 mg una vez por día. El uso de tadalafilo una vez por día no ha sido extensivamente evaluado en pacientes con insuficiencia hepática y por eso se debe tener cuidado.

Insuficiencia hepática severa (Child Pugh Class C): No se recomienda el uso de tadalafilo.

- *Uso de TALIS® una vez por día:*

Insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh Class A o B): el uso de tadalafilo una vez por día no ha sido extensivamente evaluado en pacientes con daño hepático. Por lo tanto, se debe tener cuidado si se prescribe tadalafilo una vez por día a estos pacientes.

Insuficiencia hepática severa (Child Pugh Class C): No se recomienda el uso de tadalafilo.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en todos los pacientes que presenten hipersensibilidad seria al tadalafilo o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.

Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,

Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,

Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,

Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no artrítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5."

El tadalafilo ha mostrado incrementar el efecto hipotensor de los nitratos, posiblemente como resultado de los efectos combinados de los nitratos y el Tadalafilo sobre la vía del óxido nítrico / guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por este motivo, Tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. (Ver *Interacciones*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil, tadalafilo o vardenafil (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 - PDE 5) se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice excavación / disco ("disco apretado", en el fondo de ojo), edad por encima de los 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y la NOIA-NA. El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos mientras están tomando inhibidores PDE5 (incluyendo sildenafil, tadalafil o vardenafil, según corresponda), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.

La evaluación de la disfunción eréctil y de la hipertrofia prostática benigna debería incluir una evaluación médica apropiada para identificar causas potenciales subyacentes, como también opciones de tratamiento.

Antes de prescribir tadalafilo, es importante notar lo siguiente:

Cardiovascular

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

Aquellos pacientes que experimenten dolor de angina de pecho luego de tomar tadalafilo, deben solicitar atención médica inmediata.

Los pacientes con obstrucción del conducto de salida ventricular izquierdo (estenosis aortica y estenosis subaortica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores PDE5.

No se recomienda el uso de tadalafilo en el siguiente grupo de personas:

- presentaron un infarto de miocardio en los últimos 90 días,
- angina inestable o angina durante las relaciones sexuales
- Falla cardíaca en los últimos 6 meses
- arritmia no controlada, hipotensión (< 90/50 mmHg) o hipertensión no controlada
- derrame cerebral en los últimos 6 meses.

Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea.

Erección prolongada

Ha habido algunos reportes de erecciones prolongadas mayores a 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas mayores a 6 horas de duración), al utilizar tadalafilo. El priapismo, si no es tratado adecuadamente, puede resultar en daño irreversible al tejido eréctil. Pacientes que tienen una erección mayor a las 4 horas, ya sea dolorosa o no, deberían tener atención médica inmediata.

El tadalafilo debería usarse con cuidado en pacientes que presentan condiciones que podrían predisponer al priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia) o en pacientes con una deformación anatómica del pene (como en la angulación, fibrosis carvernososa, o la enfermedad de Peyronie).

Perdida repentina de la audición

Los médicos deben advertir a los pacientes que discontinúen el tratamiento con inhibidores PDE5, incluyendo tadalafilo, y buscar atención médica inmediata en caso de presentar una disminución o pérdida repentina de la audición.

Bloqueantes alfa e hipertensivos

Se debe tener cuidado cuando se coadministran inhibidores PDE5 con bloqueantes alfa.

Los inhibidores PDE5, y los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos en la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación, se podría anticipar un efecto aditivo sobre la presión arterial.

Insuficiencia renal

No se recomienda la administración de tadalafilo una vez por día en pacientes con insuficiencia renal grave

Insuficiencia hepática

La exposición al tadalafilo (AUC) en individuos con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clases A y B) es comparable a la exposición en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Por lo tanto, tadalafilo debe ser usado con cautela cuando sea prescrita para pacientes de este grupo. La administración de tadalafilo una vez por día no fue extensivamente evaluada en pacientes con insuficiencia hepática. Si el tadalafilo es prescrito, el médico que lo prescribe deberá evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio individualmente.

Alcohol

Los pacientes deben saber que tanto el alcohol, como el tadalafilo, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores. Cuando se toman en combinación, los efectos de disminución de la presión arterial serán mayores. Es por esto que los médicos deben informar a los pacientes que el uso de tadalafilo en combinación con el alcohol puede incrementar los síntomas y signos ortostáticos, incluyendo aumento en la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, mareos y dolor de cabeza.

Uso concomitante con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

El tadalafilo es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de tadalafilo para ser usado en caso de necesidad debe limitarse a no más de 10 mg una vez cada 72 horas en pacientes tomando potentes inhibidores de la CYP3A4 como el ritonavir, ketoconazol y el itraconazol.

En pacientes tomando inhibidores potentes de la CYP3A4 y tadalafilo una vez por día, la dosis máxima recomendada es de 2,5 mg.

Efectos sobre el sangrado

Estudios in vitro han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. El PDE5 se encuentra en plaquetas. Cuando se administra en combinación con aspirina, tadalafilo 20 mg no

prolonga el tiempo de sangrado. El tadalafilo no ha sido administrado en pacientes con trastornos hemorrágicos o que presenten ulcera peptídica activa significativa. A pesar que el tadalafilo no ha incrementado el tiempo de sangrado en individuos sanos, el uso en pacientes con trastornos hemorrágicos o que presenten ulcera peptídica activa significativa, debe hacerse con precaución teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.

Asesoramiento a pacientes acerca las enfermedades de transmisión sexual

El uso de tadalafilo no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe aconsejar a los pacientes acerca de las medidas protectivas necesarias para protegerse de las enfermedades de transmisión sexual, como es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Consideraciones de otras condiciones urológicas antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

Antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna con tadalafilo, se debe considerar otras condiciones urológicas que podrían causar síntomas similares. Además, podrían coexistir cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Por lo tanto, debe ser usado con cautela en pacientes que presentan intolerancia a la lactosa.

INTERACCIONES

Nitratos

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

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No es esperado que el tadalafilo cause inhibición o inducción clínicamente significativa del clearance de drogas metabolizadas por las isoformas del CYP450. Estudios confirmaron que el tadalafilo no inhibe o induce a las isoformas del CYP450, incluyendo CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

Cetoconazol: el tadalafilo es principalmente metabolizado por el CYP3A4. Un inhibidor selectivo del CYP3A4, cetoconazol (400 mg diariamente), aumentó la exposición (AUC) de la dosis única de tadalafilo en 312% y la C_{máx} en un 22%, y cetoconazol (200 mg diariamente) aumentó la exposición (AUC) de la dosis única de tadalafilo en un 107% y C_{máx} en un 15% con relación a los valores de AUC y C_{máx} para tadalafilo aisladamente.

Ritonavir: ritonavir (200 mg dos veces por día), un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición (AUC) de la dosis única de tadalafilo en un 124% sin alteración en la C_{máx}. Aunque interacciones específicas no hayan sido estudiadas, otros inhibidores de proteasa del HIV, como el saquinavir y otros inhibidores de la CYP3A4, tales como eritromicina e itraconazol, probablemente también aumentarían la exposición del tadalafilo.

Rifampicina: un inductor del CYP3A4, rifampicina (600 mg diariamente), redujo la exposición (AUC) de la dosis única de tadalafilo en un 88% y $C_{m\acute{a}x}$ en un 46%, con relación a los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ para tadalafilo aislada. Es posible esperar que la administración concomitante de otros inductores CYP3A4 también pueda disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. La reducción de la exposición de tadalafilo con la coadministración de rifampicina puede ser anticipada y disminuir la eficacia de tadalafilo administrado una vez por día. La magnitud de la disminución de la eficacia es desconocida. Es posible esperar que con la administración concomitante de otros inductores del CYP3A4 también haya una disminución en las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Agentes Anti-hipertensivos: el tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas y puede aumentar los efectos hipotensores de los agentes anti-hipertensivos. Adicionalmente, en pacientes tomando múltiples agentes anti-hipertensivos, cuya hipertensión no fue bien controlada, fueron observadas reducciones mayores en la presión sanguínea. Estas reducciones no fueron asociadas a síntomas hipotensivos en la gran mayoría de los pacientes. Un apropiado asesoramiento médico debe ser dado a los pacientes cuando son tratados con medicamentos anti-hipertensivos y tadalafilo. En estudios de farmacología clínica, fue examinado el potencial para que el tadalafilo aumente los efectos hipotensivos de los agentes anti-hipertensivos. Las clases principales de agentes anti-hipertensivos fueron estudiadas, incluyendo bloqueadores de canales de calcio (amlodipina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (enalapril), bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (varios tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueadores de canal de calcio, beta-bloqueadores y/o alfa-bloqueadores). Tadalafilo no tiene interacción clínicamente significativa con ninguna de esas clases. El análisis de los estudios clínicos fase 3 tampoco mostró diferencias en los eventos adversos en pacientes tomando tadalafilo con o sin medicación anti-hipertensiva.

Agentes Bloqueadores Alfa-adrenérgicos: en dos estudios de farmacología clínica se observó una disminución significativa en la presión sanguínea cuando el tadalafilo fue coadministrado en individuos tomando tamsulosina, un bloqueador selectivo alfa-adrenérgico. Cuando se coadministró tadalafilo en individuos sanos tomando doxazosina (4-8 mg diariamente), un bloqueador alfa-adrenérgico, hubo un aumento de los efectos hipotensores de la doxazosina. El número de individuos con disminución de la presión sanguínea al ponerse de pie, fue mayor para esta combinación.

En estos estudios de farmacología clínica hubo síntomas asociados a la disminución de la presión sanguínea incluyendo síncope. Cuando tadalafilo es administrado concomitantemente con un alfa-bloqueador, los pacientes deben estar estables con la terapia con alfa-bloqueador antes de iniciar el tratamiento con tadalafilo.

Alcohol: tadalafilo no afectó las concentraciones alcohólicas y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. En altas dosis de alcohol (0,7 g/Kg), la adicción de tadalafilo no indujo disminución estadísticamente significativa en la presión sanguínea promedio. Cuando el tadalafilo fue administrado con bajas dosis de alcohol (0,6 g/Kg), no fue observada hipotensión.

Antagonistas H₂: Un aumento en el pH gástrico resultante de la administración de nizatidina no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de tadalafilo.

Antiácidos (Hidróxido de Magnesio/ Hidróxido de Aluminio): La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/ hidróxido de aluminio) y tadalafilo redujo la velocidad aparente de absorción del tadalafilo sin alterar su exposición (AUC).

Aspirina: tadalafilo no potencializó el aumento del tiempo de sangrado causado por la Aspirina

Warfarina (Substrato del CYP2C9): tadalafilo no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición (AUC) a la S- warfarina o R-warfarina, ni afectó las alteraciones en el tiempo de protrombina inducidas por la warfarina.

Teofilina (Substrato del CYP1A2): tadalafilo no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética o fármaco-dinámica de la teofilina.

REACCIONES ADVERSAS

- *Tadalafilo en caso de necesidad para disfunción eréctil*

Las reacciones adversas reportadas en más del 2% de los pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- dispepsia
- dolor de espalda
- mialgia
- congestión nasal
- enrojecimiento
- dolor de extremidades

- *Tadalafilo una vez por día para disfunción eréctil*

Las reacciones adversas reportadas en más del 2% de los pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- dispepsia
- nasofaringitis
- gastroenteritis
- dolor de espalda
- infección del tracto respiratorio superior
- enrojecimiento
- mialgia
- hipertensión
- resfrío
- diarrea
- congestión nasal
- dolor de extremidades
- infección del tracto urinario
- enfermedad de reflujo gastroesofágico
- dolor abdominal

- *Tadalafilo una vez por día para Hipertrofia Prostática Benigna (BPH) y para disfunción eréctil y BPH*

Las reacciones adversas reportadas en más del 1% de los pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- dispepsia
- dolor de espalda
- nasofaringitis
- diarrea
- dolor de extremidades
- mialgia
- mareos

- **Las reacciones adversas reportadas en menos del 1% de los pacientes fueron:**

- enfermedad de reflujo gastroesofágico

- dolor abdominal superior
- nauseas
- vómitos
- artralgia
- espasmo muscular

- **Los efectos adversos menos frecuentes (menor al 2%) son:**

Astenia, edema de cara, fatiga, dolor, angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto de miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia, pruebas anormales de la función hepática, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, GGTP incrementada, heces blandas, nauseas, dolor abdominal superior, vómitos, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hemorroides, hemorragia rectal, artralgia, dolor de cuello, mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo, insuficiencia renal, disnea, epistaxis, faringitis, prurito, rash, sudoración, visión borrosa, cambios en el color de la visión, conjuntivitis, dolor de ojos, aumento de la salivación, hinchazón de párpados, disminución o pérdida repentina de la audición, tinnitus, erección espontánea del pene.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafilo fueron administradas a individuos sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de tadalafilo, fueron administradas a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a aquellos observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, medidas de soporte patrón deben ser adoptadas conforme sea necesario. La hemodiálisis contribuye de modo insignificante para la eliminación del tadalafilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

El medicamento debe ser conservado a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), en su envase original.

PRESENTACIONES

Talis® 5 mg: No se comercializa en la Argentina.

Talis® 20 mg: Envases conteniendo 2 comprimidos recubiertos.

“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”

“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°58.583**

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta

País de procedencia: Brasil

Elaborado por **Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Presidente Castelo Branco N° 3565 - Km 35,6

Barrio Itaqui - Itapevi - San Pablo - Brasil.

Código postal: 06696-000.

Acondicionamiento primario y secundario

EUROFARMA ARGENTINA S.A

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Fecha de última revisión: 05 enero 2018