

Comprimidos Recubiertos

Vía oral

# Invictus® TADALAFILO

## TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### COMPOSICIÓN

**Invictus 5**

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo .....5 mg
Excipientes ..... c.s.p.

**Invictus 20**

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafilo .....20 mg
Excipientes .....c.s.p.

### INDICACIONES

**Invictus** está indicado en el tratamiento de:

**Disfunción eréctil:** En hombres adultos. Para que el Tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de **Invictus** no está indicado en mujeres.

**Hiperplasia prostática benigna (HPB):** **Invictus** está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

Disfunción eréctil y los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna: Cuando se presentan en el mismo individuo.

Si **invictus** es usado junto con Finasterida para el tratamiento inicial de la hiperplasia prostática benigna, dicho uso está recomendado durante hasta 26 semanas.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Invictus** es un medicamento inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5) destinado a la terapéutica oral de la disfunción eréctil y de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna. Clasificación ATC: G04BE08.

La erección del pene se produce como resultado del influjo de sangre a los cuerpos cavernosos. Este influjo de sangre es la consecuencia de la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, producida por el aumento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) inducido a su vez por la liberación de óxido nítrico (ON), activador de la enzima guanilato ciclasa, durante la estimulación sexual. El Tadalafilo es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la fosfodiesterasa 5 (FDE5), enzima responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos. De esta manera el Tadalafilo aumenta los efectos del ON y favorece la erección y su mantenimiento en el tiempo. El Tadalafilo no actúa en ausencia de estimulación sexual. El Tadalafilo se caracteriza por su elevada especificidad por la FDE5, siendo ésta más de 10.000 veces mayor que para la FDE1, la FDE2 y la FDE4 enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de Tadalafilo también es más de 10.000 veces mayor para la FDE5 que para la FDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta escasa selectividad para la FDE3 es importante porque ésta es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, Tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la FDE5 que para la FDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. Tadalafilo también es más de 10.000 veces más selectivo para la FDE5 que para las FDE7, FDE8, FDE9 y FDE10. En la experimentación clínica, administrado según necesidad, antes de la relación sexual, Tadalafilo demostró una mejoría significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, mostró una mejoría significativa en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación. Tadalafilo resultó eficaz en el tratamiento de la disfunción eréctil relacionada con la diabetes y la prostataectomía radical.

Cuando se administró una vez por día a pacientes con disfunción eréctil de distinta gravedad y etiología (orgánica, psicogénica o mixta), sin tener en cuenta el momento de administración de la dosis y de la relación sexual, Tadalafilo demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil. Cuando se evaluaron sus efectos a largo plazo (6 meses), el efecto terapéutico no disminuyó con el tiempo.

En la evaluación clínica en pacientes con disfunción eréctil de al menos un año de duración y diferentes grados de severidad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (21 a 86 años) y razas, la mayoría de los pacientes notificaron que Tadalafilo había mejorado sus erecciones y que las tentativas de coito habían sido más satisfactorias.

En la evaluación de la eficacia de Tadalafilo sobre los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna, se utilizaron escalas internacionales de valoración que permiten medir la evolución de la gravedad de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia, nocturia) y obstructivos (vaciamiento vesical incompleto, intermitencia, chorro miccional débil, y esfuerzo para orinar). Tadalafilo en dosis de 5 mg/día produjo una mejoría estadísticamente significativa de los puntajes en comparación con el placebo, que se mantuvo durante 12 semanas. El Tadalafilo en una vez por día junto con Finasterida demostró ser efectivo en el tratamiento inicial de los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna, en hombres con una próstata agrandada (>30 cm3) durante hasta 26 semanas. En el tratamiento de pacientes que presentaban en forma simultánea disfunción eréctil y signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna, en dosis de 5 mg / día produjo mejorías significativas en los parámetros de evaluación de la hiperplasia prostática benigna y la disfunción eréctil.

La administración de Tadalafilo a sujetos sanos no produjo cambios significativos en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina como en bipedestación, ni cambios significativos en la frecuencia cardiaca. Se ha demostrado que el Tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos y se ha informado una interacción significativa entre el Tadalafilo y la nitroglicerina en cada momento, hasta las 48 horas de administrado. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar. Por lo tanto, está contraindicado el uso de **Invictus** en pacientes que toman alguna forma de nitratos. En el caso de un paciente que haya tomado Tadalafilo y se considere médicamente necesario administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de **Invictus** antes de considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias sólo deberá administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con monitoreo hemodinámico apropiado. Se han informado casos de hipotensión arterial en pacientes que recibieron Tadalafilo y bloqueadores alfa adrenérgicos (doxazosina, tamsulosina y alfuzosina). No se han informado variaciones significativas de la presión arterial en pacientes tratados con otros antihipertensivos (amlodipina,

bloqueadores de los receptores de la angiotensina, bendrofluzida, enalapril y metoprolol). Tampoco presentó un efecto hipotensor significativo al administrarlo con alcohol. No se ha informado deterioro de la discriminación de los colores (azul / verde), hecho consistente con la baja afinidad del Tadalafilo por la FDE6 en comparación con la FDE5. En la experimentación clínica, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (<0,1%). En estudios específicos sobre la espermatogénesis se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con Tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como la motilidad, la morfología y la FSH.

### POSOLOGÍA Y MODO DE USO

**Disfunción eréctil**

Uso según necesidad:

La dosis inicial recomendada de **Invictus** 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 la tolerabilidad individual. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día en la mayoría de los pacientes.

Se demostró que el Tadalafilo usado 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 adecuado de **Invictus**.

Uso una vez al día:

La dosis inicial recomendada de **Invictus** para uso una vez al día es de 2,5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual. La dosis puede aumentarse a 5 mg al día, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual.

**Hiperplasia prostática benigna**

La dosis recomendada de **Invictus** es de 5 mg una vez al día, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días.

Cuando el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna se inicia con Tadalafilo y finasterida, la dosis recomendada de **Invictus** es de 5 mg / día, administrada aproximadamente a la misma hora del día, durante hasta 26 semanas.

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada de **Invictus** para uso una vez al día en el tratamiento simultáneo de 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 en poblaciones específicas**

**Insuficiencia renal**

**Invictus** para uso según necesidad:

Clearance 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.

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

**Invictus** para uso una vez al día:

**Disfunción eréctil**

Clearance de creatinina < 30 ml / min o en hemodíalisis: No se recomienda **Invictus** para uso una vez al día.

Hiperplasia prostática benigna y Disfunción eréctil + hiperplasia prostática benigna:

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

Clearance de creatinina <30 ml / min o en hemodíalisis: No se recomienda **Invictus** para uso una vez al día.

**Insuficiencia hepática**

**Invictus** para uso según necesidad:

Insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh Clase A o B): La dosis no deberá exceder 10 mg una vez al día. El uso de Tadalafilo una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático y, por consiguiente, se recomienda precaución.

Insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de **Invictus**.

**Invictus** para uso una vez al día:

Insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh Clase A o B): El uso de Tadalafilo una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático. Por consiguiente, se recomienda precaución si se indica **Invictus** para uso una vez al día en estos pacientes.

Insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de **Invictus**.

**Medicamentos concomitantes**

Nitratos:

El uso simultáneo de nitratos en cualquiera de sus formas está contraindicado.

Alfa-bloqueantes:

Disfunción eréctil: Cuando **Invictus** deba administrarse conjuntamente con un alfa-bloqueante, los pacientes deberán estar recibiendo el alfa-bloqueante a una dosis estable antes de iniciar el tratamiento con **Invictus** y éste deberá sustituirse a la dosis mínima recomendada.

Hiperplasia prostática benigna: No se recomienda el uso de **Invictus** combinado con alfa-bloqueantes para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Inhibidores de la CYP3A4:

**Invictus** para uso según necesidad: En pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o ritonavir) la dosis máxima recomendada de **Invictus** es 10 mg, no más de una vez cada 72 horas.

**Invictus** para uso una vez al día: En pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o ritonavir), la dosis máxima recomendada de **Invictus** es 2,5 mg / día.

Forma de administración: Los comprimidos de **Invictus** deben ingerirse con un poco de líquido y pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

### CONTRAINDICACIONES

La administración de **Invictus** está contraindicada en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de manera regular y/o intermitente. El Tadalafilo ha demostrado 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). **Invictus** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen síntomas de Steven -Johnson y dermatitis exfoliativa. Se ha informado que en la investigación clínica no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, por lo 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 cardiaca 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 (presión arterial <90 / 50 mmHg), o hipertensión (>170 / 100 mmHg) no controladas; pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La evaluación de la disfunción eréctil y de la hiperplasia prostática benigna debe incluir un examen médico adecuado para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento.

Antes de recetar **Invictus**, el médico debe 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 **Invictus** 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 **Invictus**. En el caso de un paciente que haya tomado **Invictus**, cuando se considera que la administración de un nitrato es médicamente necesaria para una situación con riesgo de muerte, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de **Invictus** antes de considerar la posibilidad de administración de un 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 **Invictus** deben buscar atención médica de inmediato.

Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis sub-aórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la FDE5, el Tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. Aunque este efecto no debe tener consecuencias en la mayoría de pacientes, antes de recetar **Invictus**, los médicos deben considerar cuidadosamente a sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente pueden verse afectados de manera adversa por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con grave descontrol autónomo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la FDE5.

El médico debe considerar que la administración de **Invictus** una vez al día proporciona niveles de Tadalafilo continuos en plasma, hecho que debe tener en cuenta cuando se evalúa el potencial de interacciones con otros medicamentos (por ejemplo: Nitratos, bloqueadores alfa, antihipertensivos e inhibidores potentes del CYP3A4) y con el consumo abundante de alcohol.

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 medicamentos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado un daño irreversible del 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. **Invictus** debe ser usado con precaución 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).

El médico debe advertir al paciente que interrumpa el uso de todos los inhibidores de la FDE5, incluyendo **Invictus**, y busque atención médica en caso de una pérdida súbita de la visión en uno o en ambos ojos. Dicho evento puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no artericial, una causa de disminución de la visión que puede incluir 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 la FDE5. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la FDE5 o con otros factores. El médico también debe explicar a los pacientes que el riesgo de padecer este cuadro está incrementado en individuos que ya lo han padecido con anterioridad. 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.

Los médicos, debe recomendar al paciente que deje de tomar los inhibidores de la FDE5, incluyendo **Invictus**, y que busque atención médica de inmediato en caso de una disminución o pérdida súbita de la audición. Se ha informado que en estos casos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, los síntomas se presentan en asociación temporal con la toma de inhibidores de la FDE5, incluyendo Tadalafilo. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la FDE5 o con otros factores.

El Tadalafilo puede incrementar el efecto hipotensor de los bloqueadores alfa adrenérgicos y otros medicamentos antihipertensivos. Se aconseja precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de la FDE5 con bloqueadores alfa adrenérgicos. Tanto los inhibidores de la FDE5, incluyendo **Invictus**, como los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos hipotensores. Cuando se combinan vasodilatadores, 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). Por tal motivo, el médico debe tener en cuenta lo siguiente cuando inicie el tratamiento de la disfunción eréctil: 1) Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfa adrenérgicos deben encontrarse estables antes de comenzar el uso del inhibidor de la FDE5. Los pacientes que muestran inestabilidad hemodinámica con la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la FDE5; 2) En aquellos pacientes que se encuentran estables con la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos, se debe comenzar con los inhibidores de la FDE5 en las dosis mínimas recomendadas; 3) En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de la FDE5, la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos se debe comenzar con la dosis mínima.

El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la FDE5; 4) La seguridad del uso combinado de inhibidores de la FDE5 y bloqueadores alfa adrenérgicos puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y el uso de otros fármacos antihipertensivos. En el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna no se ha estudiado adecuadamente la eficacia y la seguridad de la administración simultánea de un bloqueador alfa adrenérgico y Tadalafilo y, debido a los posibles efectos vasodilatadores del uso con otros tratamientos que llevan a una reducción de la presión arterial, no se recomienda la combinación de Tadalafilo y bloqueadores alfa adrenérgicos para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Los pacientes deben tener en cuenta que, tanto el alcohol como el Tadalafilo, un inhibidor de la FDE5, 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 en combinación con **Invictus** puede aumentar el riesgo de sufrir signos y síntomas ortostáticos, incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.

El Tadalafilo es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de **Invictus** debe ser limitada a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 tales como Ritonavir, Ketoconazol e Itraconazol. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 e **Invictus** en dosis diarias, la dosis de éste último no debe exceder los 2,5 mg.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de Tadalafilo con otros inhibidores de la FDE5, ni con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes que no tomen **Invictus** con otros inhibidores de la FDE5.

Los estudios in vitro han demostrado que el Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la FDE5. La FDE5 se encuentra en las plaquetas. Se ha informado que, cuando se administra en combinación con aspirina, el Tadalafilo en dosis de 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado, comparado con el efecto que la aspirina causa por sí sola.

El Tadalafil no ha sido administrado a pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa significativa. Aunque el Tadalafil 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 una precaución.

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

Antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna con **Inivctus**, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna pueden coexistir.

**Insuficiencia renal: Inivctus** para uso según necesidad: Pacientes con clearance de creatinina <30 ml / min o enfermedad renal terminal en hemodiálisis: La dosis deberá limitarse a 5 mg no más de una vez cada 72 horas. Pacientes con creatinina 30 - 50 ml / min: La dosis inicial deberá ser 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. **Inivctus** para uso una vez al día: Disfunción eréctil: Debido al aumento de la exposición al Tadalafil (AUC), a la escasa experiencia clínica y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda **Inivctus** para uso una vez al día en pacientes con clearance de creatinina <30 ml / min. Hiperplasia prostática benigna y Disfunción eréctil / Hiperplasia prostática benigna: Debido al aumento de la exposición al Tadalafil (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda **Inivctus** para uso una vez al día en pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml / min. En pacientes con clearance de creatinina de 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: Inivctus** para uso según necesidad: En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis no deberá ser > 10 mg. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de **Inivctus** en este grupo. **Inivctus** para uso una vez al día: No se ha evaluado exhaustivamente el uso de Tadalafil una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Por lo tanto, se recomienda precaución si se indica **Inivctus** 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 **Inivctus** en este grupo.

Uso pediátrico: El uso de **Inivctus** no está indicado en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia del Tadalafil en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico: No se han informado diferencias globales en cuanto a eficacia y seguridad del Tadalafil entre los sujetos mayores (>65 años de edad) comparados con los sujetos más jóvenes (≤ 65 años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de dosis de **Inivctus** basado en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunos pacientes mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos. Embarazo: **Inivctus** no está indicado para uso en mujeres. Los estudios sobre reproducción en animales de experimentación revelaron que el Tadalafil y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo cual da lugar a exposición fetal, pero no se hallaron evidencias de daño fetal. No hay estudios adecuados y bien controlados con Tadalafil en mujeres embarazadas.

Lactancia: **Inivctus** no está indicado para uso en mujeres. Se ha informado que el Tadalafil y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente 2,4 veces mayores que las halladas en plasma. Se desconoce si el Tadalafil se excreta en la leche humana.

## REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES

Las reacciones adversas más frecuentes, observadas en los estudios clínicos efectuados con Tadalafil. 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 informadas en las pruebas clínicas de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica médica. Tadalafil administrado según necesidad en la disfunción eréctil: Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes, informadas por ≥ 2% de los pacientes tratados con Tadalafil según necesidad (5,10 ó 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, dolor de espalda, migraja, congestión nasal, enrojecimiento, dolor en las extremidades. Tadalafil administrado una vez al día en la disfunción eréctil:

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes, informadas por ≥ 2% de los pacientes tratados con Tadalafil una vez al día (2,5 ó 5 mg / día) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, rinoфарингит, gastroenteritis, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, rubor, migraja, tos, diarrea, congestión nasal, dolor de las extremidades, infección del tracto urinario, reflujo gastroesofágico, hipertensión y dolor abdominal.

Tadalafil administrado una vez al día en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y en el tratamiento simultáneo de la disfunción eréctil con hiperplasia prostática benigna:

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes, informadas por ≥ 1% de los pacientes tratados con Tadalafil una vez al día (5 mg/día) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, dolor de espalda, rinoфарингит, diarrea, dolor de las extremidades, migraja y mareos. Otras reacciones adversas menos comunes (<1%) incluyeron: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia y espasmo muscular.

El dolor de espalda o migraja se presenta generalmente 12 a 24 horas después de la dosis y generalmente se solucionó dentro de las 48 horas. Se caracterizó por un dolor muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslo o por un malestar toracolombar que se exacerbaba en el decúbito. En general se informó que el dolor era leve o moderado y se solucionó sin tratamiento médico, pero también se informó un dolor de espalda severo con baja frecuencia (<5% de todos los informes). Cuando fue necesario el tratamiento médico, fueron generalmente efectivos el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos; sin embargo, en un pequeño porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento, se usó un hipanalgésico suave (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente 0,5% de todos los sujetos tratados con Tadalafil según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/migraja. En el estudio de un año, se reportaron dolor de espalda y migraja en 5,5% y 1,3 % de los pacientes, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo evaluaciones para inflamación, lesión muscular o daño renal no revelaron evidencias de patología médica subyacente importante. En los estudios de Tadalafil para uso una vez al día, los eventos de dolor de espalda y migraja fueron generalmente leves o moderados con una tasa de discontinuación <1% para todas las indicaciones. En todos los estudios, con cualquier dosis de Tadalafil, los informes sobre cambios en la visión de los colores fueron escasos (<0,1% de los pacientes).

A continuación se mencionan eventos menos frecuentes(<2%), informados en estudios clínicos efectuados con Tadalafil administrado una vez al día o según necesidad. La relación de causalidad de estos eventos con Tadalafil es incierta.

Organismo en general: Astenia, edema facial, fatiga, dolor.

Cardiovasculares: Angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto de miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Digestivas: Pruebas de función hepática anormal, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento de

la Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGTP), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.

Trastornos de los sentidos: Aumento de sensibilidad a los ruidos.

Neurológicas: Mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo.

Renales y urinarias: Insuficiencia renal.

Respiratorias: Disnea, epítaxis, faringitis.

De la piel y anexos: Prurito, erupción cutánea, sudoración.

Oftalmológicas: Visión borrosa, cambio en la visión de los colores, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento del lagrimeo, hinchazón de párpados.

Otológicas: Disminución o pérdida súbita de la audición, tinnitus.

Urogenitales: Incremento de la erección, erección espontánea del pene.

Experiencia posterior a la aprobación: La mayoría de las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de Tadalafil en la etapa de las comercializaciones. Como 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 incluidos ya sea debido a su gravedad, la frecuencia de informes, la falta de una causa alternativa clara o una combinación de estos factores.

Cardiovasculares y cerebrovasculares: Se han informado 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 Tadalafil. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.

Muchos de estos eventos se informaron que ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual y unos cuantos fueron comunicados que ocurrieron después del uso de Tadalafil sin actividad sexual. Otros eventos se informaron como ocurridos desde horas o días después del uso de Tadalafil y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el Tadalafil, 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 Steven Johnson y dermatitis exfoliativa.

Neurológicas: Migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones, amnesia global transitoria.

Oftalmológicas: Defecto en el campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana. En el período post-comercialización, la neuropatía óptica isquémica anterior no arteria, una causa de disminución de la visión, incluyendo la pérdida permanente de la visión, ha sido comunicada en raras ocasiones en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (FDE5), incluyendo el Tadalafil. La mayoría, pero no la totalidad de estos pacientes tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares para el desarrollo, incluyendo pero no necesariamente limitados a: La relación entre la excavación (copa) y el diámetro del disco óptico ("disco lleno"), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, arteriopatía coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la FDE5, con factores de riesgo vascular subyacentes del paciente, con defectos anatómicos, con una combinación de estos factores, o con otros factores.

Otológicas: Se han informado casos de disminución o pérdida súbita de la audición en asociación temporal con el uso de inhibidores de la FDE5, incluyendo el Tadalafil. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos adversos otológicos. En muchos casos, la información sobre el seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Tadalafil, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de audición, con una combinación de estos factores, o con otros factores.

Urogenitales: Priapismo.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de interacciones farmacodinámicas con Tadalafil:

Nitratos: Está contraindicada la administración de **Inivctus** a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. Se ha demostrado que el Tadalafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Para un paciente que haya tomado Tadalafil, si se considera que la administración de un nitrato es necesaria por razones médicas en una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de **Inivctus** antes de considerar la posibilidad de administración de un nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico. Bloqueadores alfa adrenérgicos: Se aconseja suma precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de la FDE5 con bloqueadores alfa adrenérgicos. Los inhibidores de la FDE5, incluyendo el Tadalafil, y los bloqueadores alfa adrenérgicos, como los utilizados en el tratamiento de la hipertensión, pueden disminuir la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. Se han informado datos clínicos con la coadministración de Tadalafil con doxazosina y tamsulosina.

Antihipertensivos: Los inhibidores de la FDE5, incluyendo el Tadalafil, son vasodilatadores sistémicos leves. Se han informado estudios clínicos para evaluar el efecto de Tadalafil sobre los efectos de disminución de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos (amlodipina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, bendroflumetazida, enalapril y metoprolol), observándose pequeñas reducciones en la presión arterial luego de la coadministración de Tadalafil.

Alcohol: Tanto el alcohol como el Tadalafil, un inhibidor de la FDE5, 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 combinado con **Inivctus** 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. Se ha informado que el Tadalafil no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de Tadalafil.

Potencial para que otros fármacos afecten al Tadalafil:

Antiácidos: La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio / hidróxido de aluminio) y Tadalafil reduce la tasa de absorción aparente de Tadalafil sin alterar la exposición sistémica (AUC).

Antagonistas H<sub>2</sub> (por ejemplo, nizatidina): Un aumento del pH gástrico producto de la administración de nizatidina no tuvo efecto importante en la farmacocinética de Tadalafil.

Inhibidores de citocromo P450: El Tadalafil es un sustrato del CYP3A4 y es predominantemente metabolizado por esta isoenzima. Se ha informado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición al Tadalafil. Por ejemplo, el ketoconazol (400 mg / día), un inhibidor selectivo y potente del CYP3A4, incrementó la exposición (AUC) a Tadalafil (20 mg dosis única) en 312% y la Cmax en 22%. El ketoconazol (200 mg / día) incrementó la exposición (AUC) al Tadalafil (10 mg dosis única) en 107% y la Cmax en 15%. Aunque las interacciones específicas no han sido informadas, otros inhibidores del CYP3A4, tales como la eritromicina, el itraconazol y el jugo de pomelo, podrían incrementar la exposición al Tadalafil.

El inhibidor de la proteasa VIH, ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día, en estado estable), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, incrementó la exposición (AUC) al Tadalafil (20 mg dosis única) un 32% con una reducción de 30% de la Cmax. Ritonavir (200 mg dos veces al día) incrementó la exposición al Tadalafil (20 mg dosis única) en 124%, sin cambios en la Cmax. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas,

otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición al Tadalafil.

Inductores de citocromo P450: Se ha informado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición al Tadalafil. Por ejemplo, la rifampicina (600 mg / día), un inductor del CYP3A4, redujo la exposición (AUC) al Tadalafil (10 mg dosis única) en 83% y la Cmax en 46%. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inductores del CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, podrían reducir la exposición al Tadalafil. No se justifica un ajuste de la dosis. La exposición reducida al Tadalafil por la coadministración de rifampicina u otros inductores del CYP3A4 puede anticipar una disminución de la eficacia del Tadalafil para uso una vez al día; se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia.

Potencial para que el Tadalafil afecte a otros fármacos: Aspirina: Tadalafil no potenció el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por la aspirina. Sustratos del citocromo P450: No es de esperar que el Tadalafil cause una inhibición o una inducción clínicamente importante de la depuración de fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Se ha informado que el Tadalafil no inhibe ni induce las isoenzimas del P450, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

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

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

CYP3A4 (por ejemplo, midazolam o lovastatina): Tadalafil no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) al midazolam o la lovastatina.

Glicoproteína-P (por ejemplo, digoxina): La coadministración de Tadalafil (40 mg una vez al día) durante 10 días no tuvo efecto importante en la farmacocinética en estado estable de la digoxina (0,25 mg / día) en sujetos sanos.

## SOBREDOSES (Signos, Síntomas y Tratamiento)

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis menores. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas regulares de apoyo, según se requiera. La hemodilisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de Tadalafil.

En caso de sobredosis acudir al Centro de Toxicología de Emergencias Médicas, sito en la Avda. Gral. Santos / Teodoro S. Montelios, o llamar al Teléfono: (021) 204-800 o al 911. Asunción-Paraguay.

## RESTRICCIONES DE USO

Niños, adolescentes menores de 18 años y mujeres.

## PRESENTACIONES

### Inivctus 5

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

### Inivctus 20

Caja conteniendo 1 comprimido recubierto.

Caja conteniendo 2 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 4 comprimidos recubiertos.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN LUGAR SECO Y FRESCO A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

## DR. LA SALUD DE SU PACIENTE ES TAMBIÉN NUESTRO COMPROMISO

CAMPANA DE EDUCACIÓN SANITARIA

La consulta médica regular, es uno de los pilares de la Medicina Preventiva. Consulte con su médico periódicamente.

Fabricado por **Roemmers S.A.I.C.F.**,

Importa y Distribuye **Laboratorios Almos S.A.**

### Regente

Oca. Fca. Judith P. de Quevedo / Reg. Prof. N° 680

Venta autorizada por la D.N.V.S del M.S.P. y B.S.

Inivctus 5 Reg. Sanit. N°: 23396-01-EF.

Inivctus 20 Reg. Sanit. N°: 23398-01-EF.

En caso de Reacciones Adversas al producto comunicarse a: farmacovigilancia@siegfried.com.py o al Teléfono: (021) 614 312

Administración

### Administración

Capitán Patricio Oviado N° 156, Asunción - Paraguay

Teléfono: (021) 614 312 R.A.

**VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA**

206.1407841

50575 0420

7 / 184