

Drotaq HP

Tadalafil 20 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafil 20,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5) (Código ATC: G04BE08).

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo I, según la OMS) en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se ha establecido en pacientes con síntomas de clase funcional II-III según NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (61%) o HAP asociada a patologías del tejido conectivo (23%).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Tadalafil es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5), enzima responsable de la degradación de GMPc. Es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La HAP está asociada con una alteración en la liberación de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la musculatura vascular pulmonar.

La inhibición de la FDE5 por parte de tadalafil aumenta las concentraciones de GMPc, dando como resultado la relajación de las células del músculo liso vascular pulmonar y la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Se ha demostrado que tadalafil es 10.000 veces más selectivo por FDE5 que por FDE1, FDE2, FDE4 y FDE7 que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. Tadalafil es >10.000 veces más selectivo por FDE5 que por

FDE3, enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. La baja selectividad por FDE3 es de gran importancia dado que esta isoenzima participa en la contractilidad cardiaca. Adicionalmente, tadalafil es 700 veces más selectivo por FDE5 que por FDE6, enzima que se encuentra en retina y es la responsable de la fototransducción.

FARMACOCINETICA:

En individuos sanos, el ABC aumenta proporcionalmente con la dosis dentro del rango de 2,5 a 20 mg. En pacientes con HAP tratados con dosis entre 20 y 40 mg, se observó un ABC aproximadamente 1,5 veces mayor, lo que indica un aumento menos proporcional en el ABC en todo el rango de dosis entre 2,5 y 40 mg. Las concentraciones en el estado estacionario con dosis de 20 a 40 mg de tadalafil una vez al día se alcanzan luego de los 5 días y el ABC es 1,3 veces mayor que luego de una dosis única.

Absorción: luego de una dosis oral única, la C_{max} de tadalafil se logra entre 2-8 horas (t_{1/2} de 4 horas).

La biodisponibilidad absoluta luego de la administración oral no ha sido determinada. La ingesta de alimentos no modifica la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafil, por lo tanto, puede administrarse con o sin las comidas.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 77 litros, lo que indica que tadalafil se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% se encuentra unido a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: tadalafil es metabolizado principalmente por CYP3A4 a un metabolito (catecol) y posteriormente, por metilación y glucuronidación se obtienen dos metabolitos: metilcatecol y metilcatecol glucuronido. Este último es el metabolito circulante principal.

Eliminación: en individuos sanos, luego de la administración de 40 mg de tadalafil, el clearance es de 3,4 litros/hora y la vida media plasmática es de 15 horas. En pacientes con hipertensión pulmonar no tratados concomitantemente con bosentan, el clearance de tadalafil es de 1,6 litros/hora y la vida media plasmática es de 35 horas. Se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente 61% de la dosis) y en menor medida por orina (aproximadamente 36% de la dosis).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: con una dosis única de 5-10 mg, el ABC de tadalafil aumentó el doble en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 51-80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina de 31-50 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal sometidos a hemodiálisis, la C_{max} aumentó el doble y el ABC aumentó entre 2,7 y 4,1 veces con la administración de una dosis única de 10 y 20 mg de tadalafil, respectivamente. La hemodiálisis (realizada entre las 24 y 30 horas posteriores a la toma de la dosis) contribuye de forma despreciable a la eliminación de tadalafil o de su metabolito activo (véase PRECAUCIONES).

Insuficiencia hepática: en estudios clínicos, el ABC de tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada

(Child Pugh Clase A o B) fue comparable al ABC de individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No existen datos disponibles para dosis mayores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No existen datos suficientes sobre el tratamiento con tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh Clase C) (véase PRECAUCIONES).

Pacientes de edad avanzada: en individuos masculinos, sanos, de edad avanzada (65 años o más) luego de una dosis de 10 mg de tadalafil, se observó un clearance oral más bajo, que resultó en un ABC 25% más alto y sin efecto en la C_{max}, respecto de lo observado en individuos sanos entre 19 y 45 años.

Pacientes con diabetes mellitus: en pacientes con diabetes mellitus, luego de una dosis de 10 mg de tadalafil, el ABC disminuyó aproximadamente en un 19% y la C_{max} resultó un 5% menor respecto de lo observado en individuos sanos.

Farmacocinética según población: en pacientes con hipertensión pulmonar no tratados concomitantemente con bosentan, el ABC en estado estacionario luego de una dosis de 40 mg de tadalafil fue un 26% más alto en comparación al de voluntarios sanos. Estos resultados sugieren un clearance de tadalafil menor en pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con el de voluntarios sanos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada es de 40 mg (dos comprimidos de 20 mg) tomados una vez al día.

No se recomienda dividir la dosis (40 mg) durante el día.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente, se puede considerar aumentar la dosis a 40 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa o sometidos a hemodiálisis: véase PRECAUCIONES.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se recomienda una dosis inicial de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática severa: véase PRECAUCIONES.

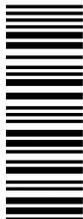
Pacientes de edad avanzada: no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes > 65 años sin una patología renal o hepática asociada.

Pacientes pediátricos: véase PRECAUCIONES.

Uso concomitante con ritonavir:

- **Administración de tadalafil en pacientes tratados con ritonavir:** la dosis inicial recomendada es 20 mg una vez al día. Se podrá aumentar la dosis a 40 mg una vez al día según la tolerabilidad del paciente.

- **Administración de ritonavir en pacientes tratados con tadalafil:** se debe evitar el uso de tadalafil durante el inicio del tratamiento con ritonavir. Por lo tanto, suspenda el tratamiento con tadalafil al menos 24 horas antes de comenzar el tratamiento con ritonavir. Luego de al menos una semana de iniciado el tratamiento con ritonavir, podrá reiniciar el tratamiento con tadalafil (20 mg una



vez al día). Posteriormente, y según la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar la dosis de tadalafilo a 40 mg una vez al día.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de los componentes del producto. Infarto agudo de miocardio en los últimos 90 días. Tratamiento concomitante con estimulantes de la guanilato ciclasa o con nitratos orgánicos (utilizados regularmente o no), dado que los inhibidores de la FDE5 potencian los efectos hipotensivos de los mismos.

ADVERTENCIAS:

Efectos cardiovasculares: pacientes que experimenten síntomas de angina de pecho después de haber ingerido tadalafilo deben buscar atención médica de inmediato. En caso que el paciente haya ingerido tadalafilo, cuando se considera que la administración de nitratos es necesaria, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de tadalafilo antes de considerar la posibilidad de administración de nitratos. No obstante, en dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitoreo hemodinámico apropiado.

Así como con otros inhibidores de la FDE5, tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas leves que pueden resultar en una disminución transitoria de la presión arterial. Previo a la prescripción de tadalafilo, se debe considerar si los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente podrían verse afectados. Pacientes con alteración severa del control autonómico de la presión arterial o con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (como estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo tadalafilo.

El tratamiento con vasodilatadores pulmonares pueden empeorar de forma significativa el estado cardiovascular de pacientes con enfermedad pulmonar veno oclusiva. Debido a la falta de evidencia clínica, la administración de tadalafilo en estos pacientes no está recomendada. Si durante la administración de tadalafilo aparecen signos de edema pulmonar, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad pulmonar veno oclusiva.

En estudios clínicos no se han incluido los siguientes grupos de pacientes con:

- Valvulopatía aórtica y mitral clínicamente significativa.
- Constricción pericárdica.
- Miocardiopatía restrictiva o congestiva.
- Disfunción significativa del ventrículo izquierdo.
- Aritmias potencialmente mortales.
- Enfermedad arterial coronaria sintomática.
- Hipotensión (< 90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de tadalafilo en estos pacientes.

Erección prolongada: se han reportado casos de erecciones de

más de 4 horas y casos de priapismo. Este último, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado daño irreversible del tejido eréctil. Pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de inmediato.

Se debe tener precaución con el uso de tadalafilo en pacientes con enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiple, leucemia) o en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa, enfermedad de Peyronie).

Efectos sobre los ojos: en caso de una pérdida súbita de la visión en uno o en ambos ojos, se debe advertir al paciente que interrumpa el uso del inhibidor de la FDE5 y busque atención médica de inmediato. Esto puede ser síntoma de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión que puede incluir pérdida permanente de la misma.

No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la FDE5 o con otros factores. El riesgo de presentar este cuadro es mayor en pacientes con antecedentes. En estudios clínicos no se han incluido pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias conocidas (como retinitis pigmentosa). Por lo tanto, no se recomienda el uso de tadalafilo en estos pacientes.

Efectos sobre la audición: en caso de una pérdida o disminución súbita de la audición, se deberá suspender el tratamiento con tadalafilo y buscar atención médica de inmediato. Los síntomas se presentan en asociación temporal con el uso de inhibidores de la FDE5, incluyendo tadalafilo, pudiendo estar acompañados de tinnitus y mareo.

No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la FDE5 o con otros factores.

Efectos sobre la coagulación: se ha encontrado tadalafilo en las plaquetas. No se ha observado prolongación en el tiempo de sangrado cuando se administró aspirina con 20 mg de tadalafilo, en comparación con los efectos que causa la aspirina sola. Tadalafilo no ha sido administrado en pacientes con problemas de sangrado o con úlcera péptica activa significativa. A pesar de que el uso de tadalafilo no ha demostrado provocar aumentos en el tiempo de sangrado en individuos sanos, el uso del mismo en pacientes con problemas de sangrado o de ulceración péptica activa significativa debe ser evaluado en función de la relación riesgo-beneficio.

PRECAUCIONES:

Uso concomitante con otros inhibidores de la FDE5 o terapias para la disfunción eréctil: tadalafilo también se comercializa para el tratamiento de la disfunción eréctil. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de combinar tadalafilo (para el tratamiento de la HAP) con otros inhibidores de la FDE5 u otro tratamiento para la disfunción eréctil.

α -bloqueantes y antihipertensivos: cuando se administran conjuntamente tadalafilo con α -bloqueantes, se puede anticipar un efecto aditivo sobre la presión arterial, dado que ambos son vasodila-

tadores. Por lo tanto, se aconseja administrar con precaución esta combinación. En algunos pacientes, la administración concomitante de tadalafilo con estos fármacos puede disminuir de forma significativa la presión arterial, llevando así a una hipotensión sintomática (como desmayo). La seguridad de la administración de inhibidores de la FDE5 y α -bloqueantes puede ser afectada por otras variantes (como depleción del volumen intravascular, uso de otros antihipertensivos) (véase *Interacciones medicamentosas*).

Alcohol: (véase *Interacciones medicamentosas*).

Poblaciones especiales:

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados de tadalafilo en mujeres embarazadas.

Lactancia: se desconoce si tadalafilo se excreta en leche materna humana.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal severa no está recomendada el uso de tadalafilo debido a aumentos en el ABC, a una experiencia clínica limitada y a la falta de aclaramiento por diálisis.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática severa el uso de tadalafilo no está recomendado.

Pacientes de edad avanzada: no se han reportado diferencias en la eficacia ni en la seguridad de tadalafilo entre pacientes de edad avanzada (> 65 años) y sujetos más jóvenes. No obstante, se debe considerar que algunas personas de edad avanzada presentan una mayor sensibilidad a los medicamentos.

Pacientes pediátricos: no se han establecido la seguridad ni la eficacia de tadalafilo en pacientes menores de 18 años.

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacodinámicas con tadalafilo:

Nitratos: la administración de tadalafilo en pacientes tratados con cualquier forma orgánica de nitratos está contraindicada.

En estudios clínicos, se observó que tadalafilo potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. De ser necesario administrar nitratos en una situación con riesgo de muerte a un paciente que haya ingerido tadalafilo, se debe considerar un lapso de 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. La administración debe ser realizada bajo estricta supervisión médica y control hemodinámico.

α -bloqueantes: la administración simultánea de α -bloqueantes (como doxazosina, alfuzosina, tamsulosina) con inhibidores de la FDE5 produce un efecto hipotensor aditivo dado a que ambos ejercen un efecto vasodilatador.

Antihipertensivos: se ha observado una disminución de la presión arterial durante la administración de tadalafilo con medicamentos antihipertensivos (como amlodipina, bloqueadores de receptores de angiotensina II, bendroflumetazida, enalapril, metoprolol) en comparación con la administración de tadalafilo con placebo.

Alcohol: dado que el alcohol y tadalafilo son vasodilatadores leves, la coadministración podría aumentar los efectos de la disminución de la presión arterial. Un consumo importante de alcohol junto con tadalafilo puede aumentar los signos y síntomas ortostáticos (como aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial cuando el paciente está de pie, mareo, cefalea). **Efectos de otros medicamentos sobre tadalafilo:**

Inhibidores de la proteasa del virus HIV: ritonavir (500 o 600 mg dos veces al día, en estado estable), al ser un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó el ABC de tadalafilo (dosis única de 20 mg) un 32% y redujo su C_{max} un 30%, respecto de la administración de tadalafilo solo. Ritonavir (200 mg dos veces al día) aumentó el ABC de tadalafilo (dosis única de 20 mg) un 124%, sin cambios en la C_{max} , respecto de tadalafilo solo. Ritonavir inicialmente inhibe y luego induce CYP3A4. Los resultados sugieren que el efecto inhibitor inicial de ritonavir se atenúa mediante un efecto de inducción de progreso más lento a comparación del efecto inhibitor. Por lo tanto, después de una semana de tratamiento con ritonavir (dos veces al día), la exposición a tadalafilo es similar a la exposición en ausencia de ritonavir (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

A pesar de que las interacciones con otros inhibidores de la proteasa del virus HIV no han sido estudiadas, es de esperar que puedan incrementar de la misma manera la exposición a tadalafilo.

Inhibidores de CYP3A4: se debe evitar la administración de tadalafilo en pacientes tratados con inhibidores fuertes de CYP3A4. Dado que tadalafilo es metabolizado por CYP3A4, la coadministración con fármacos que inhiben esta isoenzima pueden incrementar el ABC de tadalafilo.

Cuando se administra ketoconazol (400 mg/día) con tadalafilo (dosis única de 20 mg), se produce un aumento de 312% en el ABC y de 22% en la C_{max} de este último.

A pesar de que las interacciones con otros inhibidores (como eritromicina, itraconazol, jugo de pomelo) no han sido estudiadas, es de esperar que puedan incrementar la exposición a tadalafilo. **Inductores de CYP3A4:** se debe evitar la administración de tadalafilo en pacientes tratados con forma crónica con inductores fuertes de CYP3A4. Cuando se administra rifampicina (400 mg/día) con tadalafilo (dosis única de 10 mg), disminuye un 88% el ABC y un 46% la C_{max} de este último.

A pesar de que las interacciones con otros inductores (como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) no han sido estudiadas, es de esperar que puedan disminuir la exposición a tadalafilo.

Antiácidos: la administración conjunta de un antiácido (como hidróxido de aluminio o de magnesio) y tadalafilo reduce la tasa de absorción aparente de tadalafilo sin alterar el ABC.

Antagonistas H_2 (como ranitidina, nizatidina): luego de la administración de 10 mg de tadalafilo con antagonistas H_2 , no se han observado efectos importantes en la farmacocinética de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros medicamentos:

Aspirina: tadalafilo no potencia la prolongación del tiempo de sangrado causado por aspirina.

Substratos de citocromo P450: se espera que tadalafilo no realice una inducción o una inhibición clínicamente significativa en el clearance de fármacos metabolizados por este citocromo (como teofilina, warfarina, midazolam, bosentan).

Glicoproteína P (como digoxina): en individuos sanos, la administración de tadalafilo (40 mg/día) con digoxina (0,25 mg/día) durante 10 días, no ha mostrado un importante efecto en la farmacocinética en estado estacionario de esta última.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de tadalafilo ha sido evaluada en estudios clínicos en 400 pacientes con HAP. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron: cefalea, mialgia, nasofaringitis, enrojecimiento, infección del tracto respiratorio (alta y baja), dolor en las extremidades, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, congestión nasal.

Las reacciones adversas reportadas con una incidencia menor fueron: síncope, visión borrosa, tinnitus, hipotensión, hipertensión, epistaxis, vómitos, reflujo gastroesofágico, rash, hematuria, aumento del sangrado uterino, hemorragia perianea, hematomas, edema facial, dolor torácico.

Reacciones adversas postcomercialización:

Debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Estas reacciones han sido incluidas debido a su gravedad, frecuencia de aparición en los reportes, la falta de una causa alternativa clara o una combinación de todos estos factores.

Cardiovasculares y cerebrovasculares: se han reportado eventos cardiovasculares severos (como infarto de miocardio, muerte súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia) en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Se ha informado que muchos de estos eventos han ocurrido durante o poco después de la actividad sexual, mientras que otros ocurrieron horas después del uso de tadalafilo sin actividad sexual. Otros eventos en cambio, han ocurrido horas o días después del uso de tadalafilo y actividad sexual. Por tal motivo, no es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de tadalafilo, con la actividad sexual, con una enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos u otros factores.

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, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

Auditivas: se han informado casos de disminución o pérdida súbita de la audición. En algunos casos, se han reportado ciertas condiciones médicas y otros factores que pueden haber contribuido a que se desarrollen los eventos. En muchos casos, la información sobre el seguimiento médico fue limitada.

Por lo tanto, no es posible determinar si las reacciones reportadas están relacionadas directamente con el uso de tadalafilo, con factores de riesgo del paciente para la pérdida de la audición, con una combinación de ambos o por otros factores.

Urogenitales: priapismo.

Otras: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa).

SOBREDOSIFICACION:

Con dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafilo en individuos sanos y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg/día de tadalafilo en pacientes masculinos con disfunción eréctil, se han observado reacciones adversas similares a las observadas con dosis menores. En pacientes con HAP, dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas.

En caso de sobredosificación, deberán aplicarse las medidas habituales de evacuación gástrica y de soporte general. La hemodiálisis no contribuye significativamente a la eliminación de tadalafilo. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Comprimidos redondos, de color amarillo, con ranura en una de sus caras e inscripción "TD 20" en la otra.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la humedad.



Este Medicamento
es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.974

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Junio 2019.



Baliarda S.A.

Saavedra 1280/62 - Buenos Aires

7000229