República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9165-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-75846213-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-75846213-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DROTAQ 5 - DROTAQ 20 / TADALAFILO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS / TADALAFILO 5 mg y 20 mg; aprobada por Certificado Nº 58.891.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DROTAQ 5 - DROTAQ 20 / TADALAFILO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS / TADALAFILO 5 mg y 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-93134611-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-93135254-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 58.891, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-75846213-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.12 09:37:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.12 09:37:52 -03:00

Proyecto de Prospecto

DROTAQ 5 / 20

TADALAFILO 5 mg / 20 mg

Comprimidos ranurados dividosis

Industria Argentina Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido ranurado dividosis de DROTAQ 5 contiene:

Tadalafilo 5,0 mg

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

Cada comprimido ranurado dividosis de DROTAQ 20 contiene:

Tadalafilo 20,0 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

- Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para ser efectivo, es necesaria una estimulación sexual.

-Tratamiento de los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna (HPB).

-Tratamiento simultáneo de la disfunción eréctil y los signos y síntomas de HPB.

Su uso no está indicado en mujeres.

Si tadalafilo es administrado junto con finasteride para el tratamiento inicial de HPB, la combinación de ambos fármacos puede utilizarse como máximo durante 26 semanas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La erección del pene se produce como resultado de un aumento de flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos por relajación del musculo liso de los mismos. Esta última es mediada por la liberación de oxido nítrico (NO) desde las terminales nerviosas y células endoteliales que estimula la síntesis de GMP cíclico por la guanilato ciclasa en las células del musculo liso que finalmente produce la relajación del mismo aumentando así el flujo sanguíneo. Tadalafilo es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima que cataliza la degradación de GMPc. De esta manera, dado que la estimulación sexual produce la

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

liberación inicial de NO que posteriormente desencadena la síntesis de GMPc, tadalafilo no tendrá efecto alguno en ausencia de estímulo sexual.

Se ha demostrado que tadalafilo es 10.000 veces más selectivo por FDE5 que por FDE3, FDE1, FDE2, FDE4 que se encuentran en el corazón, vasos sanguíneos. Las últimas tres también se encuentran en el cerebro, hígado y otros órganos. La baja selectividad por FDE3 es de gran importancia dado que esta isoenzima participa en la contractilidad cardiaca. Tadalafilo es 700 veces más selectivo por FDE5 que por FDE6, enzima que se encuentra en la retina y es la responsable de la fototransducción. Esta droga también es menos selectiva por FDE8, FDE9 y FDE10.

FARMACOCINÉTICA:

Dentro del rango de dosis de 2,5 a 20 mg, el ABC aumenta proporcionalmente con la dosis en individuos sanos. Con la administración de una vez por día, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se logran dentro de los 5 días y el ABC es 1,6 veces mayor que después de una única dosis.

Absorción: luego de una única dosis, la C_{max} de tadalafilo se logra entre 30 minutos y 6 horas ($t_{1/2}$ de 2 horas). No se determinó biodisponibilidad absoluta después de la administración oral. La ingesta de alimentos no modifica la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo, por lo tanto, puede administrarse con o sin comida.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 63 litros, lo que indica que se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de tadalafilo se encuentra unido a proteínas plasmáticas. En individuos sanos, menos del 0,0005% de la dosis administrada se encuentra en el semen.

Metabolismo: tadalafilo es metabolizado principalmente por CYP3A4 al metabolito catecol. Posteriormente, éste es sometido a metilación y glucuronidación para dar lugar a metilcatecol y metilcatecol glucurónido. El metabolito circulante principal es el glucurónido metilcatecol que es 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para FDE5. Por lo tanto, no se espera que sea clínicamente significante a las concentraciones observadas.

Eliminación: el clearance de tadalafilo es de 2,5 litros/hora y la vida media plasmática es de 17,5 horas en individuos sanos. Se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente 61% de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente 36% de la dosis).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: con una única dosis de 5 o 10 mg, el ABC de tadalafilo aumentó el doble en pacientes con clearance de creatinina de 30 - 80 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal sometidos a hemodiálisis, la C_{max} aumentó el doble y el ABC también aumentó entre 3 y 5 veces con la administración de una única dosis de 10 o 20 mg de tadalafilo. La exposición a metilcatecol (no conjugado a glucurónido) fue entre 2 y 4 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal en comparación a la exposición en pacientes con función renal normal.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

La hemodiálisis (realizada entre las 24 y 30 horas posteriores a la toma de la dosis) contribuye de forma despreciable a la eliminación de tadalafilo o de su metabolito activo. En un estudio clínico, con una dosis de 10 mg de tadalafilo, el dolor de espalda fue la reacción adversa limitante en pacientes con clearance de creatinina de 30 – 50 ml/min. A una dosis de 5 mg, la incidencia y severidad del dolor de espalda no fue significantemente diferente a comparación de los demás individuos que no padecen de insuficiencia renal de ningún tipo. En pacientes con hemodiálisis que reciben 10 o 20 mg de tadalafilo no se reportaron casos de dolor de espalda (véase PRECAUCIONES).

Insuficiencia hepática: en estudios clínicos, el ABC de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática media o moderada fue comparable al ABC de individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg de tadalafilo. No existen datos disponibles para dosis mayores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. Tampoco existen datos de administración de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase PRECAUCIONES).

Pacientes de edad avanzada: en individuos masculinos de edad avanzada (de 65 años o más) se ha observado un clearance más bajo, que resultó en una exposición 25% más alta sin efecto en la C_{max} respecto de la observada en individuos sanos entre 19 y 45 años. No se debe realizar ajuste de dosis basado únicamente en la dosis. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de una sensibilidad mayor de algunas personas mayores a ciertos medicamentos.

Pacientes pediátricos: no se han evaluado la farmacocinética ni la farmacodinamia de tadalafilo en esta población.

Pacientes con diabetes mellitus: en pacientes con diabetes mellitus, después de una dosis de 10 mg de tadalafilo, la exposición disminuyó aproximadamente en un 19% y la C_{max} resultó un 5% menor que la observada en individuos sanos. Dado que no se trata de una variación significativa, no se requiere de ajuste de dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Disfunción eréctil en hombres adultos:

La dosis recomendada es de 10 mg, administrada previo a la actividad sexual (al menos 30 minutos antes). Se podrá probar con una dosis de 20 mg en pacientes en los que 10 mg de tadalafilo no produzcan el efecto adecuado. La frecuencia máxima de dosificación es una vez al día.

No se recomienda el uso diario continuo de 10 o 20 mg de tadalafilo.

En pacientes que se prevé un uso frecuente (dos veces por semana o más), se puede considerar la administración de una dosis menor según la clínica del paciente. En estos pacientes, la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, administrada aproximadamente a la misma hora todos los días. En función de la tolerabilidad del paciente, la dosis se podrá reducir a 2,5 mg/día.

Se recomienda realizar una evaluación periódica del uso continuado de este régimen de administración diaria.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. [illegible]
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

HPB en hombres adultos:

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, administrada aproximadamente a la misma hora todos los días. Se debe considerar una alternativa terapéutica en pacientes que no toleren la dosis de 5 mg de tadalafilo, dado que no se ha demostrado eficacia terapéutica de la dosis de 2,5 mg de tadalafilo para el tratamiento de HPB.

Cuando el tratamiento se inicie con tadalafilo y finasteride, la dosis recomendada de tadalafilo será de 5 mg/día, administrada aproximadamente a la misma hora todos los días, durante un máximo de 26 semanas.

Disfunción eréctil y HPB:

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, administrada aproximadamente a la misma hora todos los días independientemente del momento de la actividad sexual.

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4: tadalafilo es metabolizado predominantemente en el hígado por CYP3A4. La dosis máxima recomendada de tadalafilo para el tratamiento a demanda de la disfunción eréctil en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol) es de 10 mg cada 72 horas (véase *Interacciones medicamentosas*).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda de la disfunción eréctil es de 10 mg.

En pacientes con insuficiencia renal severa, no se recomienda la administración diaria de 2,5 o 5 mg de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o de HPB.

Insuficiencia hepática: la dosis recomendada para el tratamiento a demanda de la disfunción eréctil es de 10 mg administrada previo a la actividad sexual. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática severa. En caso de prescribirse en estos pacientes, el médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio para el paciente. No existen datos clínicos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes de edad avanzada: no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con diabetes: no es necesario realizar un ajuste de dosis en estos pacientes.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a tadalafilo o cualquiera de los componentes del producto. Pacientes tratados concomitantemente con estimulantes de la guanilato ciclasa o con nitratos orgánicos, ya sean utilizados regularmente o no, dado que los inhibidores de la FDE5 potencian los efectos hipotensivos de los mismos. Pacientes con enfermedades cardiovasculares (como infarto de miocardio sufrido en los últimos 90 días, angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, insuficiencia cardiaca de clase II o superior

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

de la clasificación de NYHA en los últimos 6 meses, arritmias no controladas, hipotensión (presión arterial <90/50 mm Hg) o hipotensión (>170/100 mg Hg) no controladas, accidente cerebrovascular sufrido en los últimos 6 meses). Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la FDE5.

ADVERTENCIAS:

La evaluación de la disfunción eréctil y de la HPB debe incluir un examen médico adecuado para identificar las causas potenciales subyacentes así como también los posibles tratamientos.

Cardiovascular: debido a que existe riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual, se debe considerar el estado cardiovascular del paciente. Por lo tanto, el tratamiento para la disfunción eréctil no debe ser utilizado en hombres cuya actividad sexual no sea aconsejable debido a su estado cardiovascular subyacente. Pacientes que experimenten síntomas al comenzar la misma, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar con la actividad sexual y busquen atención médica de inmediato.

Pacientes que experimenten 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 nitrato es necesaria para una situación con riesgo de muerte, 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. Pacientes con obstrucción ventricular izquierda dinámica (como estenosis aórtica, estenosis hipertrófica idiopática subaórtica) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo inhibidores de FDE5.

Así como con otros inhibidores de FDE5, tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas leves que pueden resultar en una disminución transitoria de la presión arterial.

En un estudio clínico, se administraron 20 mg de tadalafilo en individuos sanos, resultando en una disminución máxima media en la presión arterial supina de 1,6/0,8 mm Hg, en comparación con placebo. Aunque este efecto puede no tener consecuencia en algunos pacientes, previo a la prescripción de tadalafilo, se debe considerar si los pacientes con enfermedad cardiaca subyacente podrían verse afectados.

Pacientes con alteración severa de control autonómico de la presión arterial pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo tadalafilo.

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.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

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 ambos ojos, se debe advertir al paciente que interrumpa el uso de inhibidor de la FDE5, incluyendo tadalafilo y busque atención médica. Esto puede ser síntoma de 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 existe una relación directa con el uso de inhibidores de la FDE5 o con otros factores. El riesgo de presentar este cuadro es mayor en pacientes con antecedentes (véase CONTRAINDICACIONES). En estudios clínicos no se han incluído 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 dejar el tratamiento con tadalafilo y buscar atención médica inmediata. Los síntomas se presentan en asociación temporal con la toma 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. Cuando se administra aspirina con una dosis de 20 mg de tadalafilo, no se observó prolongación en el tiempo de sangrado, en comparación con los efectos que causa la aspirina sola. Tadalafilo no ha sido evaluado en pacientes con problemas de sangrado o con una ulcera péptica activa significante. A pesar de que el uso de tadalafilo no demostró provocar aumentos en el tiempo de sangrado en individuos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o ulceración péptica activa significante debe ser evaluado en función de la relación riesgo-beneficio.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas potenciales cuando se administra tadalafilo para uso diario: se debe considerar que la administración de tadalafilo una vez al día proporciona niveles continuos de tadalafilo con en plasma. Por lo tanto, se debe tener en cuenta cuando se evalúe las potenciales interacciones con otros medicamentos (como nitratos, α-bloqueantes, antihipertensivos, inhibidores fuertes de CYP3A4) y con consumo abundante de alcohol (véase *Interacciones medicamentosas*).

Uso concomitante con otros inhibidores de la FDE5 o terapias para la disfunción eréctil: la seguridad y eficacia de la combinación de tadalafilo con otros inhibidores de la FDE5 o tratamientos para la disfunción eréctil no han sido estudiadas. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes que no debe administrarse tadalafilo junto con otros inhibidores de la FDE5.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Antihipertensivos y α-bloqueantes: cuando se administran conjuntamente tadalafilo con medicamentos antihipertensivos y α-bloqueantes, este puede aumentar el efecto hipotensor de ambos vasodilatadores. Por lo tanto, se aconseja administrar con precaución la combinación. En algunos pacientes, la administración concomitante con estos fármacos puede disminuir de forma significativa la presión arterial, llevando así a una hipotensión sintomática (como desmayo). Por tal motivo, se debe tener en cuenta ciertas consideraciones según la patología:

Disfunción eréctil:

-los pacientes bajo tratamiento con un α-bloqueante deben estar estabilizados antes de comenzar el tratamiento con tadalafilo. Los pacientes que muestran inestabilidad con la terapia α-bloqueante, tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión sintomática con el uso concomitante de tadalafilo.

-en pacientes que se encuentren estables con terapia de α-bloqueantes, se debe comenzar con la menor dosis recomendada de tadalafilo.

-en pacientes que se encuentren tomando una dosis óptima de tadalafilo, la terapia con α-bloqueantes debe comenzarse con la menor dosis recomendada. El aumento progresivo en la dosis de α-bloqueante puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial.

-la seguridad del uso combinado de ambos fármacos puede verse afectada por otras variables, incluyendo depleción del volumen intravascular y uso de otros fármacos antihipertensivos.

HPB:

-no se han sido estudiadas la eficacia y seguridad de la administración simultánea de tadalafilo y un α-bloqueante. Debido a los efectos vasodilatadores potenciales del uso combinado, resulta en una disminución de la presión arterial. Por lo tanto, no se recomienda dicha coadministración para el tratamiento de HPB.

-pacientes bajo tratamiento con un α-bloqueante para la HPB deben discontinuar el α-bloqueante por lo menos un día antes de comenzar con el tratamiento con tadalafilo (uso diario).

Alcohol: (véase *Interacciones medicamentosas*).

Asesoramiento de los pacientes sobre enfermedades transmitidas sexualmente: el uso de tadalafilo no ofrece protección contra enfermedades de transmisión sexual. Se debe aconsejar al paciente sobre una adecuada protección para evitar el contagio de estas enfermedades.

Consideración de otras condiciones urológicas previo al inicio de un tratamiento para HPB: previo a iniciar el tratamiento con tadalafilo, se deben tener en cuenta otras condiciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, el tumor prostático y la HPB pueden coexistir.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: debido al aumento del ABC de tadalafilo, a la escasa experiencia clínica y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal severa.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Insuficiencia hepática: debido a la escasa información clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de tadalafilo en este grupo de pacientes.

No existen estudios sobre el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, el médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio para el paciente a la hora de prescribir tadalafilo en estos pacientes

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

Embarazo: tadalafilo no está indicado para uso en mujeres. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de tadalafilo en mujeres embarazadas.

Lactancia: tadalafilo no está indicado para uso en mujeres. Se desconoce si tadalafilo se excreta en leche materna.

Pacientes pediátricos: no se ha 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 medicados con cualquier forma orgánica de nitratos está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).

En estudios clínicos, se observó que tadalafilo potencia el efecto hipotensivo de 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 y la administración debe ser realizada bajo estricta supervisión médica y control hemodinámico.

α-bloqueantes: la administración simultánea de α-bloqueantes con inhibidores de la FDE5 produce un efecto hipotensor aditivo dado que ambos ejercen efecto vasodilatador (véase PRECAUCIONES).

Antihipertensivos: en estudios clínicos se evaluó el efecto de inhibidores de FDE5, incluyendo tadalafilo (vasodilatadores sistémicos leves) sobre la disminución de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos (como amlodipina, bloqueadores de receptores de angiotensina II, bendrofluazida, enalapril, metoprolol), luego de la coadministración.

Alcohol: tanto el alcohol como tadalafilo son vasodiladores leves, por lo tanto, la coadministración de ambos podría aumentar los efectos de disminución de la presión arterial. El consumo importante de alcohol junto con tadalafilo puede aumentar los signos y síntomas ortostáticos (como aumento de frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial cuando el paciente está de pie, mareo, cefalea). Las C_{max} de alcohol y de tadalafilo, no se vieron afectadas por la coadministración.

Efectos de otros medicamentos sobre tadalafilo:

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

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

Antagonistas H2 (como ranitidina, nizatidina): no se han observado efectos importantes en la farmacocinética de tadalafilo luego de la coadministración de tadalafilo con antagonistas H2.

Inhibidores de citocromo P450: dado que tadalafilo es metabolizado por CYP3A4, la coadministración con fármacos que inhiben esta isoenzima pueden incrementar el ABC de tadalafilo.

-CYP3A4: ketoconazol (400 mg/día) es un potente y selectivo inhibidor de CYP3A4, cuando se lo coadministra con tadalafilo (dosis única de 20 mg), provoca un aumento del ABC un 312% y un 22% la C_{max} de este ultimo. En coadministración con tadalafilo (dosis única de 10 mg), el ABC aumenta un 107% y un 15% la C_{max} de este ultimo.

A pesar de que las interacciones con otros inhibidores (como eritromicina, itraconazol y jugo de pomelo) no han sido estudiadas, se espera que podrían incrementar la exposición a tadalafilo.

-Inhibidores de la proteasa del virus HIV: Ritonavir (500 o 600 mg dos veces al día, en estado estable), inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó el ABC un 32% y redujo la C_{max} un 30% de tadalafilo (dosis única de 20 mg). Ritonavir (200 mg dos veces al día) aumentó el ABC un 124% y sin cambios en la C_{max} de tadalafilo (dosis única de 20 mg).

A pesar de que las interacciones con otros inhibidores de proteasa del virus HIV no se han estudiado, se espera podrían incrementar de la misma manera la exposición al tadalafilo.

Inductores de citocromo P450: dado que tadalafilo es metabolizado por CYP3A4, la coadministración con fármacos que inducen esta isoenzima pueden disminuir la exposición a tadalafilo:

Rifampicina (400 mg/día) es un inductor de CYP3A4, cuando se coadministra con tadalafilo (dosis única de 10 mg), disminuye un 88% el ABC de este ultimo y un 46% la C_{max}.

A pesar de que las interacciones con otros inductores (como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) no han sido estudiadas, se espera que podrían disminuír la exposición a tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros medicamentos:

Aspirina: tadalafilo no potencia el aumento del tiempo de sangrado causado por acido acetilsalicílico.

Sustratos de citocromo P450: se espera que tadalafilo no tienga un efecto clínicamente significantivo sobre el clearance de fármacos metabolizados por este citocromo. Se ha informado que tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4.

-CYP1A2 (como teofilina): tadalafilo no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética de teofilina. Cuando se administró tadalafilo en individuos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca (3 pulsaciones por minuto) asociado con teofilina.

-CYP2C9 (como warfarina): tadalafilo no tiene efecto significativo sobre la exposición a S o R-warfarina ni afecta los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por warfarina.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

-CYP3A4 (como midazolam, lovastina): tadalafilo no tiene efecto significativo en el ABC de midazolam o lovastina.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Disfunción eréctil, uso según necesidad:

Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) en pacientes tratados con 5 mg, 10 mg o 20 mg de tadalafilo/día en comparación a placebo fueron: cefalea, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, congestión nasal, enrojecimiento, dolor en las extremidades.

Disfunción eréctil, uso diario:

Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) en pacientes tratados con 2,5 mg o 5 mg de tadalafilo/día en comparación a placebo fueron: cefalea, dispepsia, rinofaringitis, gastroenteritis, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, enrojecimiento, mialgia, tos, diarrea, congestión nasal, dolor en las extremidades, infección del tracto urinario, reflujo gastroesofágico, hipertensión, dolor abdominal.

HPB o disfunción eréctil y HPB, uso diario:

Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) en pacientes tratados con 5 mg de tadalafilo/día en comparación a placebo fueron: cefalea, dispepsia, dolor de espalda, rinofaringitis, diarrea, dolor en las extremidades, mialgia, mareo.

Otras reacciones adversas menos frecuentes (<1%) fueron: enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, nauseas, vómitos, artralgia, espasmo muscular.

El dolor de espalda o mialgia se manifesta generalmente de 12 a 24 horas después de la toma y revierte dentro de las 48 horas. Se caracteriza por un dolor muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslos o por un malestar toracolumbar que se exacerba en el decúbito. En general, el dolor suele ser de leve a moderado y revierte sin tratamiento médico.

Con baja frecuencia (<5%) se reportaron casos de dolor severo de espalda. De ser necesario un tratamiento médico, suele ser efectivo administrar paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Alrededor del 0,5% de sujetos sanos tratados con tadalafilo según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia del dolor de espalda/mialgia.

En un estudio de un año de duración, se reportaron dolor de espalda y mialgia en un 5,5% y en un 1,3%, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo evaluaciones de la inflamación, lesión muscular o daño renal, no revelaron evidencias de patología médica subyacente importante.

En estudios de tadalafilo para uso diario, dolor de espalda y mialgia fueron generalmente de leves a moderados, con una tasa de discontinuación de <1% para todas las indicaciones.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

En un estudio clínico controlado con placebo, el uso de tadalafilo según necesidad en la disfunción erectil, se ha reportado diarrea más frecuentemente en pacientes ≥65 años de edad (2,5% de los pacientes).

En todos los estudios y con cualquier dosis de tadalafilo, los reportes de casos de cambios en la visión de los colores fueron escasos (<0,1% de los pacientes).

Las reacciones adversas menos frecuentes (<2%) para el uso diario o según necesidad de tadalafilo fueron:

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

Digestivas: sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.

Hepáticas: valores anormales en pruebas de función hepática, aumento de gama glutamil transpeptidasa.

Musculoesqueléticas: artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello.

Neurológicas: mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia s, somnolencia, vértigo.

Renales: insuficiencia renal.

Respiratorias: disnea, epistaxis, faringitis.

Dermatológicas: prurito, rash, sudoración.

Oftalmológicas: visión borrosa, cambios en la visión de los colores, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento de lagrimeo, hinchazón de parpados.

Auditivas: disminución o perdida súbita de audición, tinnitus.

Urogenitales: aumento de erección, erección peneana espontánea.

Otras: astenia, edema facial y/o periférico, fatiga, dolor corporal.

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) durante 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 y 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, que 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.

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

-*Oftalmológicas:* defecto en el campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (una causa de disminución de la visión) fue reportada en raras ocasiones en asociación temporal con el uso de inhibidores de FDE5. La mayor parte de estos pacientes tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares para el desarrollo, incluyendo pero no necesariamente limitados a: relación entre la excavación (copa) y el diámetro del disco óptico, edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, arteriopatía coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si los eventos reportados han sido directamente relacionados 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.

- *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 las reacciones. En muchos casos, la información sobre el seguimiento médico fue limitada.

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

-*Urogenitales:* priapismo.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Con dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafilo en sujetos sanos y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg de tadalafilo en pacientes, se han observado efectos adversos similares a los observados con dosis menores.

En caso de sobredosificación deberán aplicarse las medidas habituales de evacuación gástrica y de soporte general. La hemodiálisis no contribuye significantemente a la eliminación de tadalafilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

DROTAQ 5: Envase con 30 comprimidos ranurados dividosis.

DROTAQ 20: Envase con 1, 2, 4 y 8 comprimidos ranurados dividosis.

Comprimidos redondos de color amarillo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Condiciones de conservación:

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58891

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-93134611-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-75846213 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 15:09:54 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 15:09:57 -03:00

Proyecto de Información para el Paciente

DROTAQ 5 / 20

TADALAFILO 5 mg / 20 mg

Comprimidos ranurados dividosis

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Qué contiene DROTAQ?

Contiene *tadalafilo*, una sustancia perteneciente al grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

¿En qué pacientes está indicado el uso de DROTAQ?

- Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para ser efectivo, es necesaria una estimulación sexual.

-Tratamiento de los signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna (HPB) en hombres adultos.

-Tratamiento simultáneo de la disfunción eréctil y los signos y síntomas de HPB.

Su uso no está indicado en mujeres.

¿En qué casos no debo tomar DROTAQ?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico a tadalafilo o a cualquiera de los componentes del producto (ver "Información adicional").
- Se encuentra bajo tratamiento para angina de pecho con medicamentos como nitratos.
- Tiene o ha tenido recientemente problemas severos en el corazón (como infarto, arritmias, presión alta o baja).
- Ha sufrido un ACV en los últimos 6 meses.
- Ha presentado una pérdida o disminución brusca de la visión de uno de sus ojos producida por una falta de irrigación sanguínea del nervio óptico, enfermedad denominada: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

No debe ser administrado en menores de 18 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Tiene problemas en el corazón.
- Padece anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia.
- Tiene una erección prolongada (más de 4 horas).

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

- Tiene alguna deformación en el pene (como enfermedad de Peyronie).
- Presenta pérdida repentina de la visión.
- Presenta pérdida o disminución repentina de la audición.
- Tiene tendencia al sangrado.
- Padece úlcera péptica.
- Tiene problemas severos en los riñones o en el hígado.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que la administración de tadalafilo puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: α-bloqueantes (como prazosina, terazosina), antihipertensivos (como amlodipina, bendrofluazida, enalapril, metoprolol), antiácidos (como hidróxido de aluminio, de magnesio), antagonistas H_2 (como ranitidina, nizatidina), ketoconazol, itraconazol, eritromicina, ritonavir, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, teofilina, warfarina, midazolam, lovastatina, digoxina.

¿Debo tener alguna precaución durante el tratamiento con DROTAQ?

Sí, usted debe saber que el uso de DROTAQ no previene el contagio de enfermedades de transmisión sexual.

¿Qué dosis debo tomar de DROTAQ y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Disfunción eréctil en hombres adultos: la dosis inicial recomendada es de 10 mg, administrada previo a la actividad sexual (al menos 30 minutos antes). La frecuencia máxima de dosificación es una vez al día.

HPB en hombres adultos: la dosis recomendada es de 5 mg administrada aproximadamente a la misma hora todos los días.

Disfunción eréctil y HPB: la dosis recomendada es de 5 mg administrada aproximadamente a la misma hora todos los días independientemente del momento de la actividad sexual.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de DROTAQ?

Si usted padece insuficiencia renal de leve a moderada, es posible que su médico le modifique la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa, el uso de DROTAQ no está recomendado.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de DROTAQ?

Si usted padece insuficiencia hepática de leve a moderada, es posible que su médico le modifique la dosis. Si usted padece insuficiencia hepática severa el uso de DROTAQ no está recomendado.

¿Cómo debo tomar DROTAQ?

Los comprimidos pueden tomarse con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con DROTAQ?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de DROTAQ?

ALEJANDRO SARAFOGLU
Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor de DROTAQ a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada del producto consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con DROTAQ?

Sí, debe tener precaución con la ingesta de pomelo o de jugo de pomelo durante el tratamiento con DROTAQ.

Se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento con DROTAQ.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con DROTAQ?

Como todos los medicamentos, DROTAQ puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más observadas con tadalafilo incluyen: dolor de cabeza, malestar estomacal, dolor de espalda, dolor muscular, congestión nasal, enrojecimiento, dolor en las extremidades, rinofaringitis, gastroenterocolitis, infección del tracto respiratorio superior, tos, diarrea, mareo, infección del tracto urinario, reflujo, hipertensión, dolor abdominal.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Cómo debo conservar DROTAQ?

Debe mantenerlo a temperatura ambiente hasta 30ºC, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice DROTAQ después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido ranurado dividosis de DROTAQ 5 contiene: tadalafilo 5,0 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido ranurado dividosis de DROTAQ 20 contiene: tadalafilo 20,0 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

Contenido del envase y aspecto del producto:

DROTAQ 5: envase con 30 comprimidos ranurados dividosis.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

DROTAQ 20: envase con 1, 2, 4 y 8 comprimidos ranurados dividosis.

Comprimidos redondos de color amarillo.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de DROTAQ en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

"Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: (011) 4122-5818"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58891

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: ....

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-93135254-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Octubre de 2019

Referencia: EX-2019-75846213 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 15:11:00 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 15:11:01 -03:00