

DISPOSICIÓN N° 9350



BUENOS AIRES, 17 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000325-15-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 9350



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 9350



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LEVAL y nombre/s genérico/s TADALAFILO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 19/07/2016 14:51:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION13.PDF / 0 - 19/07/2016 14:51:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 25/09/2015 15:32:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 25/09/2015 15:32:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF / 0 - 18/07/2016 15:50:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 18/07/2016 15:50:56 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 9350



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000325-15-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

LEVAL TADALAFILO

Comprimidos

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento.
Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.**

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es LEVAL y para qué se utiliza
2. Antes de usar LEVAL
3. Cómo tomar LEVAL
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de LEVAL
5. Conservación de LEVAL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LEVAL y para qué se utiliza

LEVAL es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de:

- Hombres con disfunción eréctil.
- Hombres con hiperplasia prostática benigna (HPB).
- Hombres con disfunción eréctil e HPB.

LEVAL para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria. LEVAL ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.

LEVAL contiene el principio activo Tadalafilo el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual LEVAL actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre

al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. LEVAL no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

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

LEVAL para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. La hiperplasia prostática benigna es una afección que ocurre cuando la glándula prostática se "agrandada" y ocasiona síntomas urinarios.

LEVAL para el tratamiento de los hombres con disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna. La disfunción eréctil puede coexistir junto con los síntomas urinarios provocados por la hiperplasia prostática benigna. En ese caso se puede tomar LEVAL para tratar ambas afecciones.

LEVAL no está indicado para el uso en las mujeres.

2. Antes de usar LEVAL.

No debe tomar LEVAL

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

Tenga especial cuidado con LEVAL

Consulte a su médico antes de empezar a tomar LEVAL.

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

A continuación se citan otras razones por las que LEVAL puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece alguna enfermedad grave de la sangre como el mieloma múltiple (cáncer de médula ósea) o leucemia (cáncer de las células sanguíneas).
- Si presenta alguna deformación en el pene (llamada como enfermedad de Peyronie).
- Si tiene un problema grave de hígado.
- Si tiene un problema grave de riñón.

Uso de LEVAL con otros medicamentos

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

No tome LEVAL si ya está utilizando nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por LEVAL o pueden afectar el buen funcionamiento de LEVAL. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:

- Un alfa bloqueante (utilizados a veces para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata).
- Otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.
- Medicamentos como ketoconazol (para el tratamiento de las infecciones por hongos) o inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por VIH.
- Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (medicamentos para la epilepsia).
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol (medicamentos antibióticos y antimicóticos).

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

Toma de LEVAL con bebidas y alcohol

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar LEVAL, evite el consumo excesivo de alcohol ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie. El jugo de pomelo puede afectar al buen funcionamiento de LEVAL y debe tomarse con precaución. Consulte con su médico para mayor información.

Fertilidad

En los perros tratados se observó una disminución en la producción de esperma por los testículos. Se ha observado en algunos hombres una reducción de esperma. Es poco probable que estos efectos produzcan una falta de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Algunos hombres que tomaron LEVAL durante los ensayos clínicos sufrieron mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

LEVAL contiene lactosa:

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar LEVAL

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

La dosis inicial recomendada es de 10 mg antes de la actividad sexual. Si el efecto de esta dosis es demasiado débil su médico puede incrementar la dosis a 20 mg. Los comprimidos de LEVAL se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar LEVAL con o sin alimentos.

Cuando tome LEVAL puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado. LEVAL puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido. Es importante advertirle que LEVAL no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

No debe tomar LEVAL más de una vez al día.

Si toma más LEVAL del que debe

Si usted toma más dosis de LEVAL que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica (ver cuerpo principal del prospecto).

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de LEVAL

Al igual que todos los medicamentos, LEVAL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y consulte con su médico:

- Reacciones alérgicas incluyendo erupciones (poco frecuente).
- Dolor de pecho, consulte con su médico rápidamente y no utilice nitratos (poco frecuente).
- Erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar LEVAL (poco frecuente). Si usted sufre este tipo de erección, que puede tener una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- Pérdida de visión repentina (frecuencia rara).

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

Otros efectos adversos que se han comunicado:

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, mareo, indigestión y reflujo.

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor de estómago, visión borrosa, dolor de ojos, aumento de la sudoración, dificultad para respirar, palpitaciones, pulso acelerado, presión arterial alta y presión arterial baja.

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Desvanecimiento, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición, urticaria y sangrado nasal. También se han comunicado de forma rara infarto cardíaco y accidente cerebrovascular en hombres que toman LEVAL. La mayoría de estos hombres habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento.

Raramente se han comunicado casos de disminución o pérdida de la visión, parcial, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

Se han comunicado **algunos efectos adversos raros adicionales** en hombres que toman LEVAL que no fueron notificados durante los ensayos clínicos. Entre estos se incluyen:

- Migraña, hinchazón en la cara, reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara o de la garganta, erupciones graves de la piel, ciertos trastornos que afectan al riego sanguíneo de los ojos, latidos irregulares del corazón, angina de pecho y muerte cardíaca súbita.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si Presenta cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, Informe a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIERREZ" Tel: (011) 4962-6666/2247,

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

5. Conservación de LEVAL

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en su envase original

6. Información adicional

Composición de LEVAL

El principio activo es Tadalafilo.

LEVAL 5 mg. Cada comprimido contiene 5 mg de Tadalafilo.

LEVAL 20 mg. Cada comprimido contiene 20 mg de Tadalafilo.

7. Presentación

LEVAL 5 mg. Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28 y 30 comprimidos

LEVAL 20 mg. Envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 10 comprimidos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573


anmat
LABORATORIO ELEA SACIFYA
CUIT 30500571485
Presidencia

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVAL® TADALAFILO

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido de LEVAL 5 mg contiene: Tadalafilo 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.

Cada comprimido de LEVAL 20 mg contiene: Tadalafilo 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: G04BE08

INDICACIONES

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de LEVAL® no está indicado en mujeres.

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Disfunción eréctil y los signos y síntomas de HPB cuando se presentan en el mismo individuo.

Si Tadalafilo es utilizado junto con finasteride para el tratamiento inicial de la HPB dicho uso está recomendado durante y hasta 26 semanas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Preparados urológicos, fármacos utilizados en disfunción eréctil.

Mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Estudios farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han demostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo.

El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10,000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2 y la PDE4 enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10,000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la foto transducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el periodo de respuesta a Tadalafilo. Este medicamento demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad de mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, Tadalafilo mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

La administración de Tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución

media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardiaca.

En un estudio para evaluar los efectos de Tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con baja afinidad de Tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (<0,1%).

Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de Tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos 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 motilidad, morfología y FSH.

Se ha evaluado tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil en diferentes grados de severidad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango de 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población general con disfunción eréctil, el 81% de los pacientes informo que Tadalafilo había mejorado sus erecciones en comparación con un 35% con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban Tadalafilo (86%, 83% y 72% para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45%, 42% y 19% respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales el 75% de las tentativas de coito fueron satisfechas en los pacientes tratados con Tadalafilo en comparación con un 32% con placebo.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyo 186 pacientes (142 tratados con Tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la medula espinal, Tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48% en los pacientes tratados con Tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17% en los pacientes del grupo placebo.

En la evaluación de la eficacia de Tadalafilo sobre los signos y síntomas de la HPB se utilizaron escalas validadas que permiten medir la evolución de la gravedad de los síntomas irritativos y obstructivos. 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. Tadalafilo en uso diario en concomitancia con finasteride demostró ser efectivo en el tratamiento inicial de los

signos y síntomas de HPB en hombres con un volumen prostático mayor a 30 cm³ durante 26 semanas. En el tratamiento de pacientes que presentaban en forma simultánea disfunción eréctil y signos / síntomas de HPB, en dosis de 5 mg/día produjo mejorías significativas en los parámetros de evaluación de la HPB y la disfunción eréctil.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que LEVAL[®] puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 litros, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detecto menos del 0,0005% de la dosis administrada.

Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoformas 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se esperaba que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolismo observadas.

Eliminación: El aclaramiento medio de tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

Linealidad/ no-linealidad

La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (área bajo la curva - ABC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (área bajo la curva - ABC) un 25% superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no supone un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (área bajo la curva - ABC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de Tadalafilo.

Influencia hepática

La exposición a Tadalafilo (área bajo la curva- ABC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administro una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse LEVAL® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos de la administración de dosis superiores a 10 mg de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

La exposición a Tadalafilo (área bajo la curva - ABC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor del área bajo la curva en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Hombres adultos

Disfunción eréctil: en general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

10 y 20 mg de Tadalafil se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. Se demostró que Tadalafil utilizado según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de su administración.

En pacientes que prevean el uso frecuente de LEVAL® (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Hiperplasia prostática benigna: la dosis recomendada de LEVAL® es de 5 mg una vez al día, ingerido aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando LEVAL® se inicia junto con finasteride, la dosis recomendada es de 5 mg/día administrada aproximadamente a la misma hora durante 26 semanas.

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna: la dosis recomendada de LEVAL® para su uso diario en el tratamiento simultáneo de la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg/día ingerido a la misma hora todos los días, independiente del momento de la actividad sexual.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

La dosis recomendada de LEVAL® es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de LEVAL® es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de LEVAL® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de Tadalafil superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para LEVAL® en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que Tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos de Tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin mono fosfato cíclico (GMPc). Por ello, LEVAL® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

LEVAL®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en las que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), o hipertensión no controlada,
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Úsese solo por indicación y vigilancia médica.

Antes de iniciar el tratamiento con LEVAL®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna para determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatorias, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver *Propiedades Farmacodinámicas*) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver *Contraindicaciones*).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si LEVAL[®] es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Tener en cuenta que el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna pueden coexistir.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con LEVAL[®], con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa bloqueantes, la administración concomitante de LEVAL[®] puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de Tadalafilo y Doxazosina.

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver *Contraindicaciones*).

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de LEVAL[®] a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse LEVAL[®] en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

LEVAL[®] se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba LEVAL[®] a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a Tadalafilo.

LEVAL[®] y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de LEVAL[®] con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Tadalafilo en dichas combinaciones.

Lactosa

LEVAL contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tadalafilo durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Tadalafilo no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

La influencia de LEVAL® sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, Tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a LEVAL®, antes de conducir o utilizar maquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de Tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/Kg/día. El área bajo la curva (ABC) para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el área bajo la curva (ABC) humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras. En perros a los que se administró diariamente Tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior (intervalo 3,7 – 18,6) a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacción se realizaron con 10 y/o 20 mg de Tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que solo se emplearon 10 mg de Tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre el Tadalafilo

Inhibidores de la citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg de Ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumento en un 15% en relación con los valores del área bajo la curva (ABC) y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg de Ketoconazol se produjo un aumento de 4 veces en la exposición (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22% en la C_{max}. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhiben las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP19 y CYP2D6, duplicó la

exposición, (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 20 mg sin que hubiera modificaciones en la C_{max}. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como el saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo, deben administrarse con precaución, ya que podría esperarse que se incrementen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podrían verse aumentadas.

Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores, sobre la disponibilidad de Tadalafilo. Por lo tanto existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Inductores del Citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuye el área bajo la curva (ABC) de Tadalafilo en un 88% en relación a los valores del área bajo la curva (ABC) para Tadalafilo 10 mg. Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia del Tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de la eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamacepina, puede también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efecto del Tadalafilo sobre fármacos

Nitratos

En ensayos clínicos, Tadalafilo, (5,10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver Contraindicaciones). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de Tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual, en diferentes momentos, esta interacción duro más de 24 hs y no se detectó después de 48 hs tras la administración, de la última dosis de Tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de Tadalafilo y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de estos, no debe producirse hasta pasadas 48 hs desde la última dosis de Tadalafilo. En tales circunstancias, solo debe administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de Doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diarias de 5 y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho

efecto dura al menos 12 hs y puede ser para aumentar el efecto sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con la alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo se debe tener precaución al utilizar Tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial del tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de ellos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) bloqueantes de receptores beta adrenérgicos (metoprolol) diuréticos tiazídicos y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis).

No existió interacción clínicamente significativa del tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipina que se utilizó dosis de 20 mg), con ninguna de estas clases.

En otro estudio de farmacología clínica, se estudió Tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de Antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en los sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque esta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que recibían medicación antihipertensiva concomitante, Tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa bloqueantes) es en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron Tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

Sustratos de CYP1A2

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con Teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa), no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico, fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es

un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos

Etinilestradiol y terbutalina

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento de la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de Tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además no se produjeron variaciones en las concentraciones de Tadalafilo, 3 horas después de la coadministración con alcohol.

El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo 20 mg no aumento el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40% (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró Tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg) no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumento con Tadalafilo 10 mg.

Medicamentos metabolizados por el Citocromo P450

No se espera que Tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que Tadalafilo no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9

Tadalafilo (10 y 20 mg) no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición (área bajo la curva ABC) a la S-Warfarina o R-Warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9) ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducida por Warfarina.

Aspirina

Tadalafilo (10 y 20 mg) no potencio el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando Tadalafilo, para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de Tadalafilo. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con Tadalafilo de administración diaria, se presenta durante los primeros 10 a 30 días de comenzar con el tratamiento.

Resumen de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 7116 pacientes tratados con Tadalafilo y 3718 tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de la próstata.

Frecuencia establecida:

Muy frecuente Mayor o igual a 1/10

Frecuente Mayor o igual a 1/100 a < 1/10

Poco Frecuente Mayor o igual a 1/1000 a < 1/100

Raras Mayor o igual a 1/10000 a < 1/1000

Muy raras < 1/10000

Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos sistema Inmunológico			
		Reacciones hipersensibilidad	Angioedema (3)
Trastornos Oculares			
		Visión borrosa, sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo visual, edema palpebral, hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, Obstrucción arterial retiniana.
Trastornos Sistema Nervioso			
	Cefalea	Mareo	ACV (accidente

			cerebrovascular) (1) incluyendo acontecimiento hemorrágico, síncope , accidente isquémico transitorio (1), migraña, convulsiones y Amnesia transitoria
Trastornos del Oído y laberinto			
			Sordera súbita (2)
Trastornos cardíacos			
		Taquicardia y palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable (3), arritmia ventricular (3)
Trastornos Vasculares			
	Rubor	Hipotensión Hipertensión	
Trastornos Respiratorios y torácicos			
	Congestión nasal	Disnea y epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia, gastroesofagico	reflujo Dolor abdominal	
Trastornos de piel y tejido celular			
		Rash, hiperhidrosis, sudoración	Urticaria, síndrome de Stevens-Johnson (3), dermatitis exfoliativa (3)
Trastornos músculo esqueléticos			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades		
Trastornos del aparato			

reproductor y de la
mama

Erección prolongada,
Priapismo (3)

- (1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular
- (2) Durante los ensayos clínicos y postcomercialización se han reportado número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa y Tadalafilo
- (3) Solo observadas postcomercialización, no durante los ensayos clínicos
- (4) Se notificó en pacientes que ya estaban tomando Antihipertensivos

SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En casos de sobredosificación, se deben tomar las medidas habituales de soporte. La hemodiálisis no contribuye en gran medida a la eliminación del Tadalafilo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutierrez" Tel: (011) 4962-6666/2247,

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en su envase original.

PRESENTACIONES:

LEVAL 5 mg. Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28 y 30 comprimidos

LEVAL 20 mg. Envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 10 comprimidos

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Leval[®], Tadalafil
Comprimidos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
V. CUIT 20120911113
73


anmat

LABORATORIO ELEA SACIFYA
CUIT 30500571485
Presidencia

17

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Leval[®], Tadalafilo 5 mg
Comprimidos
Proyecto de Rótulo Primario

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

LEVAL[®]
TADALAFILO 5 mg
Comprimidos

Lote:

Vencimiento:



firma
DURÁN Jimena Mariel
Co Directora Técnica
Laboratorio ELEA SACIFA
30-50057148-5



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Leval[®], Tadalafilo 20 mg
Comprimidos
Proyecto de Rótulo Primario

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

LEVAL[®]
TADALAFILO 20 mg
Comprimidos

Lote:

Vencimiento:



firma
DURÁN Jimena Mariel
Co Directora Técnica
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.
30-50057148-5



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Leval[®], Tadalafilo 5 mg
Comprimidos
Proyecto de Rótulo

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE ROTULO

LEVAL[®]

TADALAFILO 5 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada comprimido de LEVAL 5 mg contiene: Tadalafilo 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

LEVAL 5 mg: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28 y 30 comprimidos

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

 Lote:
Vencimiento:

LABORATORIO ELEA SACIFYA
CUIT 30500571485
Presidencia



DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Leval[®], Tadalafilo 20 mg
Comprimidos
Proyecto de Rótulo

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE ROTULO

LEVAL[®]
TADALAFILO 20 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada comprimido de LEVAL 20 mg contiene: Tadalafilo 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

LEVAL 20 mg: Envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 10 comprimidos

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C en su envase original

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G Toneguzzo, Farmacéutico

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO ELEA SACIFYA
CUIT 30500571485
Presidencia


anmat

DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573



19 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 9350
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 58080
TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000325-15-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TADALAFILO 5 mg - COMPRIMIDO

641697

TADALAFILO 20 mg - COMPRIMIDO

641700

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

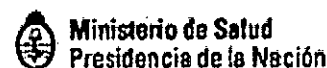
INAME
Av. Caballito 2192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 17 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9350

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58080

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA SACIFYA

N° de Legajo de la empresa: 6137

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LEVAL

Nombre Genérico (IFA/s): TADALAFILO

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

TADALAFILO 5 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 15 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 69,9 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN X 10: 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 14: 1 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 15: 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 20: 2 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 28: 2 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 30: 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 10: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 14: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 14 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 15: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 15 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 20: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 28: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 14 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 30: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 15 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 14, 15, 20, 28, 30, 10

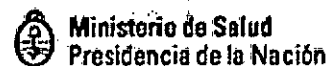
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04BE08

Acción terapéutica: UROLÓGICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres. Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Disfunción eréctil y los signos y síntomas de HPB cuando se presentan en el mismo individuo. Si tadalafilo es utilizado junto con finasteride para el tratamiento inicial de la HPB dicho uso está recomendado durante y hasta 26 semanas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LEVAL

Nombre Genérico (IFA/s): TADALAFILO

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TADALAFILO 20 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 26 mg NÚCLEO 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,4 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 279,6 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Contenido por envase primario: PRESENTACIÓN X 1: 1 BLISTER X 1 COMPRIMIDO

PRESENTACIÓN X 2: 1 BLISTER X 2 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 4: 1 BLISTER X 4 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 8: 2 BLISTERS X 4 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 10: 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 1: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 1 COMPRIMIDO

PRESENTACIÓN X 2: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 2 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 4: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 4 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 8: ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLISTERS X 4 COMPRIMIDOS

PRESENTACIÓN X 10: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 1, 2, 4, 8, 10

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04BE08

Acción terapéutica: UROLÓGICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres. Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Disfunción eréctil y los signos y síntomas de HPB cuando se presentan en el mismo individuo. Si tadalafilo es utilizado junto con finasteride para el tratamiento inicial de la HPB dicho uso está recomendado durante y hasta 26 semanas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.	7273/05y7821/06	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

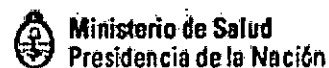
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000325-15-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA