



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12560-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 12 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-2000-000233-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000233-16-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma SAVANT PHARM SA 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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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).

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:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM SA 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 ALMAXIMO 36 y nombre/s genérico/s TADALAFILO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma SAVANT PHARM SA .

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 - 04/10/2017 12:34:50, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION07.PDF / 0 - 09/10/2017 16:08:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 04/10/2017 12:34:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 04/10/2017 12:34:50.

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.

ARTÍCULO 4º.- 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 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000233-16-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.12 09:33:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

# PROYECTO PROSPECTO

## Información para el paciente

### ALMAXIMO 36

### Tadalafilo 20 mg

Comprimidos recubiertos  
Vía oral.

Industria Argentina

Venta bajo receta

**Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

#### Contenido del Prospecto Información para el paciente:

- 1 Qué es ALMAXIMO 36 y para qué se utiliza
- 2 Qué necesita saber antes de empezar a tomar ALMAXIMO 36
- 3 Cómo tomar ALMAXIMO 36
- 4 Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de ALMAXIMO 36
- 6 Contenido del envase e información adicional

#### 1 Qué es ALMAXIMO 36 y para qué se utiliza

ALMAXIMO 36 está indicado 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. ALMAXIMO 36 ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.

ALMAXIMO 36 contiene el principio activo tadalafilo el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5). Luego de la estimulación sexual ALMAXIMO 36 ayuda a relajar los vasos sanguíneos del pene, permitiendo la afluencia de sangre hacia

éste y mejorando así la disfunción eréctil. **ALMAXIMO 36** no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Para que el **ALMAXIMO 36** sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. Por lo tanto debe ser estimulado del mismo modo que si no estuviese tomando este medicamento.

Es importante señalar que **ALMAXIMO 36** no está indicado para su uso en mujeres.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ALMAXIMO 36**

**No debe administrarse ALMAXIMO 36 si:**

- Usted es alérgico a tadalafilo (hipersensible) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Usted tiene una enfermedad grave de corazón o ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
- Usted tiene angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- Usted ha presentado insuficiencia cardíaca clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses.
- Usted tiene arritmias no controladas, presión arterial baja o alta no controladas.
- Usted si alguna vez ha presentado pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterfítica (NAION), una enfermedad descrita algunas veces como "infarto del ojo".
- Usted está tomando nitratos, inhibidores de la PDE5 o estimuladores de la Guanilato Ciclasa (GC) ya que el Tadalafilo incrementa su efecto hipotensor. Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.
- Usted está tomando medicación antiviral (Por ejemplo para HIV), antiarrítmicos, antifúngicos o antibióticos como azitromicina. Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.
- Usted presenta insuficiencia renal
- Usted presenta insuficiencia hepática
- Usted es mujer.
- Usted es niño o adolescente menor de 18 años de edad.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **ALMAXIMO 36**. Se debe analizar la disfunción eréctil, incluyendo un examen médico adecuado para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento. **ALMAXIMO 36** puede ser indicado cuando dosis más bajas de Tadalafilo no han resultado efectivas.

Se debe tener en cuenta que las relaciones sexuales pueden tener asociado un riesgo para pacientes con problemas cardíacos, debido al esfuerzo adicional requerido para su realización. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

**ALMAXIMO 36** no está destinado para su uso en mujeres.

**No se recomienda el uso de ALMAXIMO 36 si usted se encuentra en alguno de estos casos:**

- Si tiene un problema grave de hígado.
- Si tiene un problema grave de riñón.

Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o cualquier deformación del pene, consulte a su médico antes de tomar **ALMAXIMO 36**, ya que se han reportado casos de erección prolongada o dolorosa en pacientes con estas patologías.

No se conoce si **ALMAXIMO 36** es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si padece problemas de sangrado o úlcera péptica activa de importancia debe tener precaución y consultar a su médico antes de tomar **ALMAXIMO 36**.

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión, deje de tomar **ALMAXIMO 36** y contacte inmediatamente con su médico.

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la audición con o sin mareos, deje de tomar **ALMAXIMO 36** y contacte inmediatamente con su médico.

### **Edad**

**ALMAXIMO 36** no se debe usar en niños ni en adolescentes menores de 18 años.

No se encontraron diferencias globales entre el uso de Tadalafilo en adultos mayores (>65 años de edad) con respecto a los más jóvenes ( $\leq 65$  años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de la dosis de Tadalafilo basado solamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos.

### **Uso de ALMAXIMO 36 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 **ALMAXIMO 36** si ya está utilizando nitratos.

*Algunos medicamentos pueden verse afectados por ALMAXIMO 36 o pueden afectar el buen funcionamiento de ALMAXIMO 36. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:*

- alfa bloqueantes (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 fúngicas) o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida o de la infección por VIH.
- fenobarbital, fenitofina y carbamazepina (medicamentos anticonvulsivos).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol.
- No tome **ALMAXIMO 36** simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

### **Fertilidad**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

**ALMAXIMO 36** puede producir mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Consumo de alcohol y otras bebidas**

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3. El jugo de pomelo puede afectar al buen funcionamiento de **ALMAXIMO 36** y debe tomarse con precaución. Consulte con su médico para mayor información.

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

Este medicamento es libre de gluten.

### 3. Como tomar ALMAXIMO 36

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico; él es quien decidirá la dosis correcta en cada caso. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Los comprimidos de Tadalafilo deben ingerirse enteros vía oral con un poco de líquido y pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

Dosis un (1) comprimido de 20 mg de Tadalafilo, su doctor le ha recomendado esta dosis por considerar dosis menores poco efectivas.

Cuando tome **ALMAXIMO 36** puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado. **ALMAXIMO 36** puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido. Es importante advertirle que **ALMAXIMO 36** no es efectivo si no existe estimulación sexual. Usted deberá ser estimulado del mismo modo que si no estuviese tomando este medicamento.

No debè tomar **ALMAXIMO 36** más de una vez al día. **ALMAXIMO 36** se utiliza antes de la actividad sexual esperada y no se recomienda su uso diario continuo.

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 **ALMAXIMO 36**, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08 % o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

#### Si tomó más **ALMAXIMO 36** del que debe

Consulte con su médico. Puede experimentar efectos adversos descritos en la sección 4.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:**

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO O FARMACÉUTICO.**

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **ALMAXIMO 36** puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

**Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:**

- reacciones alérgicas incluyendo erupciones (poco frecuente).
- dolor de pecho - no use nitratos pero busque ayuda médica inmediatamente (poco frecuente).
- erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar **ALMAXIMO 36** (frecuencia rara). 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).

### **Efectos adversos según frecuencia**

#### **Frecuentes (1 a 10 de cada 100 pacientes)**

Dolor de cabeza, dolor de espalda, dolores musculares, dolores en brazos y piernas, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, indigestión y reflujo.

#### **Poco frecuentes (1 a 10 de cada 1000 pacientes)**

Mareos, dolor de estómago, visión borrosa, dolor de ojos, aumento de la sudoración, dificultad para respirar, sangrado del pene, presencia de sangre en semen y orina, palpitaciones, pulso acelerado, presión arterial alta y presión arterial baja, sangrado nasal y tinnitus (zumbido o silbido en los oídos).

#### **Raros (1 a 10 de cada 10000 pacientes)**

Desmayos, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición, urticaria. Disminución o pérdida de la visión, parcial, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

También se han comunicado infarto cardíaco y accidente cerebrovascular.

*Se han comunicado algunos efectos adversos raros adicionales en hombres que toman **ALMAXIMO 36** 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.

**Comunique inmediatamente a su médico si presenta alguna reacción adversa grave o si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento.

Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de **ALMAXIMO 36** al Área de Farmacovigilancia del Laboratorio **SAVANT PHARM S.A.**, TEL.: 0810-444-32267.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.



## 5. Conservación de ALMAXIMO 36

Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el blíster.

## 6. Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido de ALMAXIMO 36 contiene:

Principio activo: Tadalafilo 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polisorbato, Polietilenglicol, Laurilsulfato de sodio, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo.

### Aspecto del comprimido de ALMAXIMO 36

ALMAXIMO 36 (Tadalafilo 20 mg) se presenta en comprimidos recubiertos de color marrón claro con forma circular y ambas caras lisas.

### Presentaciones de ALMAXIMO 36:

- Estuche conteniendo 1 blíster con 1 comprimido recubierto.
- Estuche conteniendo 1 blíster con 2 comprimidos recubiertos.
- Estuche conteniendo 2 blíster con 2 comprimidos recubiertos cada uno (4 comprimidos recubiertos por estuche).
- Estuche conteniendo 4 blíster con 2 comprimidos recubiertos cada uno (8 comprimidos recubiertos por estuche).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud o Certificado N°

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal: X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Pogetto



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



DAL POGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio

# PROYECTO DE PROSPECTO

**ALMAXIMO 36**

**Tadalafilo 20 mg**

**Comprimidos recubiertos**

Vía oral.

Industria Argentina

Venta bajo receta

## **FÓRMULA:**

Cada comprimido de **ALMAXIMO 36** contiene:

Principio activo: Tadalafilo 20 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polisorbato, Polietilenglicol, Laurilsulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo c.s.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Tadalafilo es un medicamento inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5) destinado al tratamiento oral de la disfunción eréctil y de los síntomas asociados a hiperplasia prostática benigna.

**Código ATC:** G04BE08

## **INDICACIONES:**

Tadalafilo está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que el Tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

Propiedades farmacodinámicas: Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) específico de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en disfunción eréctil (*Código ATC:* G04BE08)

Mecanismo de acción: La erección del pene durante la estimulación sexual es causada por el aumento del flujo sanguíneo en éste como resultado de la relajación de las arterias del pene y del músculo liso del cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (ON) de las terminales nerviosas y células endoteliales, que estimula la síntesis de cGMP en las células musculares lisas. El GMP cíclico causa la relajación del músculo liso y aumento del flujo sanguíneo en el cuerpo cavernoso. La

inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil mediante el aumento de la cantidad de cGMP. Tadalafilo inhibe la PDE5. Debido a que es necesaria la estimulación sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por el tadalafilo no tiene efecto en ausencia del estímulo sexual.

El efecto de la inhibición de PDE5 en la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. El mecanismo para la reducción de los síntomas de la Hiperplasia prostática benigna no se ha establecido.

Estudios in vitro han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, próstata y vejiga, así como en músculo liso vascular y visceral, músculo esquelético, uretra, plaquetas, riñón, pulmón, cerebelo, corazón, hígado, testículos, vesícula seminal, y páncreas.

En estudios in vitro han demostrado que el efecto de tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas.

Éstos estudios han demostrado que el tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7 enzimas, que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético, y otros órganos. Tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Además, tadalafilo es 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. Tadalafilo es más de 9.000 veces más potente para la PDE5 que para PDE8, PDE9 y PDE10. Tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de PDE11. PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata humana, testículos, músculo esquelético y en otros tejidos (por ejemplo, de la corteza adrenal). In vitro, tadalafilo inhibe PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, las actividades PDE11A4 a concentraciones dentro del rango terapéutico. El papel fisiológico y la consecuencia clínica de la inhibición PDE11 en los seres humanos no se han definido.

#### Farmacocinética:

*Absorción:* El Tadalafilo es inmediatamente absorbido después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan alrededor de dos horas después de la administración. Después de la administración de una sola dosis oral, se consigue la concentración plasmática máxima observada (C<sub>max</sub>) de tadalafilo entre 30 minutos y 6 horas (tiempo medio de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral. La ingestión de alimentos no modifica la velocidad ni la magnitud de la absorción del Tadalafilo, por lo cual puede tomarse con los alimentos o alejado de ellos. La administración en distintos momentos del día tampoco influyó sobre la absorción.

*Distribución:* En dosis de 2,5 a 20 mg en sujetos sanos, la exposición al Tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis. Con la administración una vez por día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran dentro de los 5 días y la exposición es aproximadamente 1,6 veces mayor que después de una sola dosis. El volumen de distribución es de 63 litros, indicando que se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% del Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas no se ve afectada por la función renal

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

**Metabolismo:** El Tadalafilo es eliminado principalmente por metabolismo hepático (especialmente por la isoenzima 3A4 del citocromo P450). El metabolito circulante principal es el metilcatecol glucurónido que es 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la FDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones observadas.

**Excreción:** El aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l / h y la vida media plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en las heces (61% de la dosis) y en menor medida en la orina (36% de la dosis).

#### Poblaciones especiales

**Uso en ancianos:** Se ha informado que los sujetos ancianos (de 65 años o más) presentaron una menor depuración de Tadalafilo, que resultó en una exposición 25% mayor (AUC) sin efectos sobre la Cmax, en relación con la observada en sujetos jóvenes. No se justifica un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la mayor sensibilidad de algunas personas mayores a ciertos medicamentos.

**Uso en niños:** El Tadalafilo no ha sido evaluado en menores de 18 años.

**Pacientes con Diabetes Mellitus:** En pacientes con diabetes mellitus después de una dosis tadalafilo de 10 mg, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente 19% y la Cmax fue 5% inferior a la observada en sujetos sanos. Estas variaciones no son suficientemente significativas como para que se justifiquen cambios en la dosis.

**Pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):** En pacientes con HPB luego de una o múltiples dosis de 20 mg de tadalafilo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la exposición (AUC y Cmax) entre los sujetos de edad avanzada (70 a 85 años) y jóvenes ( $\leq$  60 años de edad). No se justifica un ajuste de dosis.

#### **POSOLOGIA Y DOSIFICACION:**

La dosis recomendada es de un (1) comprimido de 20 mg de Tadalafilo, cuando dosis inferiores no han resultado efectivas.

Los comprimidos de Tadalafilo deben ingerirse enteros vía oral con un poco de líquido y pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

Se demostró que el Tadalafilo mejora la función eréctil en comparación con el placebo desde 30 minutos hasta 36 horas después de la administración. Por consiguiente, esto deberá tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre el uso adecuado de Tadalafilo.

#### **Uso en poblaciones específicas**

##### Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de **ALMAXIMO 36** en pacientes con insuficiencia renal debido a que la dosis recomendada de Tadalafilo en estos casos es inferior a 20 mg/día.

**Tadalafilo para uso según necesidad:**

- Clearance de creatinina de 30 a 50 ml / min: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez por día y la dosis máxima es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Clearance de creatinina <30 ml / min o en hemodiálisis: La dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas.

*Tadalafil para uso una vez al día:*

- Pacientes con disfunción eréctil y clearance de creatinina < 30 ml / min o en hemodiálisis: No se recomienda Tadalafil para uso una vez al día.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de **ALMAXIMO 36** en pacientes con insuficiencia hepática debido a que la dosis recomendada de Tadalafil en estos casos es inferior a 20 mg/día.

*Tadalafil para uso según necesidad:*

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

*Tadalafil para uso una vez al día:*

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

Medicaciones concomitantes

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

*Alfa-bloqueantes:* No se recomienda comenzar el tratamiento para la disfunción eréctil con **ALMAXIMO 36** en pacientes recibiendo alfa-bloqueantes. Cuando Tadalafil deba administrarse conjuntamente con un alfa-bloqueante, los pacientes deberán estar recibiendo el alfa-bloqueante a una dosis estable antes de iniciar el tratamiento con Tadalafil y éste deberá instituirse a dosis bajas.

*Inhibidores de la CYP3A4:* No se recomienda el tratamiento para la disfunción eréctil con **ALMAXIMO 36** en pacientes recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4.

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

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

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Los comprimidos de Tadalafilo deben ingerirse vía oral con un poco de líquido y pueden tomarse con las comidas o alejado de ellas.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

1.- Nitratos: Tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de manera regular y/o intermitente. Tadalafilo ha mostrado incrementar el efecto hipotensor de los nitratos, posiblemente como resultado de los efectos combinados de los nitratos y el Tadalafilo sobre la vía del óxido nítrico / guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

2.- Estimuladores de la Guanilato Ciclasa (GC): Está contraindicado el uso de Tadalafilo en pacientes que están utilizando un estimulador de GC, como riociguat. Inhibidores de la PDE5, pueden potenciar los efectos hipotensores de los estimuladores de GC.

3.- Reacciones de hipersensibilidad: Tadalafilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

4.- Tadalafilo está contraindicado en Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos, pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, pacientes con insuficiencia cardiaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses, pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (presión arterial <90 / 50 mmHg), o hipertensión (>170 / 100 mmHg) no controladas, pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses. Dado que no cuenta con información de investigación clínica que incluya estos grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares.

5.- Tadalafilo no está indicado para su uso en mujeres.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:**

Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento es libre de gluten.

##### **Antes de la administración de Tadalafilo se debe tener en cuenta:**

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

Tadalafilo 20 mg puede ser indicado cuando dosis más bajas de Tadalafilo no han resultado efectivas.

No se conoce si el Tadalafilo es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o a prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

##### **Factores cardiovasculares:**

El médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil que incluyan Tadalafilo no deben ser usados en hombres para quienes la actividad sexual sea desaconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. A los pacientes que experimenten síntomas al comenzar la actividad sexual, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar con la

actividad sexual y busquen atención médica de inmediato. Los médicos deberán explicar a los pacientes sobre la acción correcta a tomar en caso que presenten angina de pecho que requiera un tratamiento con nitroglicerina, después de haber tomado Tadalafilo. En el caso de un paciente que haya tomado Tadalafilo, cuando se considera que la administración de un nitrato es médicamente necesaria para una situación con riesgo de muerte, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de Tadalafilo antes de considerar la posibilidad de administración de un nitrato. No obstante, en dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitoreo hemodinámico apropiado. Por lo tanto, los pacientes que experimenten angina de pecho después de haber tomado Tadalafilo deben buscar atención médica de inmediato.

Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis sub-aórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la FDE5.

No hay información clínica del uso de Tadalafilo 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 últimos 6 meses, pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (presión arterial <90 / 50 mmHg), o hipertensión (>170 / 100 mmHg) no controladas, pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses, por ello y hasta disponer de más información no se recomienda el uso en estos pacientes.

Al igual que otros inhibidores de la FDE5, el Tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. Aunque este efecto no debe tener consecuencias en la mayoría de pacientes, antes de recetar Tadalafilo, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente pueden verse afectados de manera adversa por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con grave descontrol autónomo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la FDE5.

#### *Interacciones medicamentosas:*

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

#### *Erección prolongada:*

Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas con más de 6 horas de duración) para esta clase de medicamentos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado un daño irreversible del tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia. Tadalafilo debe ser usado con precaución en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia), o en pacientes con deformación anatómica del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie).

#### *Efectos sobre la visión:*

El médico debe advertir al paciente que interrumpa el uso de todos los inhibidores de la FDE5, incluyendo Tadalafilo, y busque atención médica en caso de una pérdida súbita de la visión en uno o en ambos ojos. Dicho evento puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión que puede incluir la pérdida permanente de la visión, que ha sido informada en muy pocos casos después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la FDE5. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la FDE5 o con otros factores. El médico también debe explicar a los pacientes que el riesgo de padecer este cuadro está incrementado en individuos que ya lo han padecido con anterioridad. En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias conocidas, incluyendo retinitis pigmentosa, y por ello no se recomienda el uso en estos pacientes.

#### *Efectos sobre la capacidad auditiva:*

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

#### *Antihipertensivos y Bloqueadores alfa adrenérgicos:*

El Tadalafilo puede incrementar el efecto hipotensor de los bloqueadores alfa adrenérgicos y otros medicamentos antihipertensivos. Se aconseja precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de la FDE5 con bloqueadores alfa adrenérgicos. Tanto los inhibidores de la FDE5, incluyendo Tadalafilo, como los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos hipotensores. Cuando se combinan vasodilatadores, se puede esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial de manera importante, lo que puede llevar a una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayo).

Por tal motivo, el médico debe tener en cuenta lo siguiente cuando inicie el tratamiento de la disfunción eréctil:

- 1) Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfa adrenérgicos deben encontrarse estables antes de comenzar el uso del inhibidor de la FDE5. Los pacientes que muestran inestabilidad hemodinámica con la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la FDE5;
- 2) En aquellos pacientes que se encuentran estables con la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos, se debe comenzar con los inhibidores de la FDE5 en las dosis mínimas recomendadas;
- 3) En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de la FDE5, la terapia con bloqueadores alfa adrenérgicos se debe comenzar con la dosis mínima. El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la FDE5;



4) La seguridad del uso combinado de inhibidores de la FDE5 y bloqueadores alfa adrenérgicos puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y el uso de otros fármacos antihipertensivos.

#### *Consumo de alcohol*

Los pacientes deben tener en cuenta que, tanto el alcohol como el Tadalafilo, un inhibidor de la FDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera combinada, los efectos hipotensores de cada compuesto individual pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que un consumo considerable de alcohol en combinación con Tadalafilo puede aumentar el riesgo de sufrir signos y síntomas ortostáticos, incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.

#### *Inhibidores del CYP3A4*

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

#### *Uso concomitante con otra medicación para tratamiento de la disfunción eréctil*

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

#### *Efecto anticoagulante*

Los estudios in vitro han demostrado que el Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la FDE5. La FDE5 se encuentra en las plaquetas. Se ha informado que, cuando se administra en combinación con aspirina, el Tadalafilo en dosis de 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado, comparado con el efecto que la aspirina causa por sí sola. El Tadalafilo no ha sido administrado a pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa significativa. Aunque el Tadalafilo no ha mostrado que incremente el tiempo de sangrado en sujetos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa de importancia debe basarse en una evaluación cuidadosa del costo-beneficio y con suma precaución.

#### *Enfermedades de transmisión sexual*

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

#### *Insuficiencia renal:*

##### *Tadalafilo para uso según necesidad:*

- En pacientes con clearance de creatinina <30 ml / min o enfermedad renal terminal en hemodiálisis: La dosis deberá limitarse a 5 mg no más de una vez cada 72 horas.
- En pacientes con clearance de creatinina 30 - 50 ml / min: La dosis inicial deberá ser de 5 mg no más de una vez al día y la dosis máxima deberá limitarse a 10 mg, no más de una vez cada 48 horas.

*Tadalafil para uso una vez al día:*

- Disfunción eréctil: Debido al aumento de la exposición al Tadalafil (AUC), a la escasa experiencia clínica y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda Tadalafil para uso una vez al día en pacientes con clearance de creatinina <30 ml / min.

*Insuficiencia hepática:*

*Tadalafil para uso según necesidad:*

- En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis no deberá exceder los 10 mg.
- Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de Tadalafil en este grupo.

*Tadalafil para uso una vez al día:*

- No se ha evaluado exhaustivamente el uso de Tadalafil una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Por lo tanto, se recomienda precaución si se indica Tadalafil para uso una vez al día en estos pacientes.
- Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de Tadalafil en este grupo.

*Uso pediátrico*

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

*Uso geriátrico*

No se han informado diferencias globales en cuanto a eficacia y seguridad del Tadalafil entre los sujetos mayores (>65 años de edad) comparados con los sujetos más jóvenes ( $\leq$  65 años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de la dosis de Tadalafil basado solamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos.

*Embarazo*

Tadalafil no está indicado para uso en mujeres. Los estudios sobre reproducción en animales de experimentación revelaron que el Tadalafil y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo cual da lugar a exposición fetal, pero no se hallaron evidencias de daño fetal. No hay estudios adecuados y bien controlados con Tadalafil en mujeres embarazadas.

*Lactancia*

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

## CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

Tadalafil 20 mg puede producir mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

### Potencial de interacciones farmacodinámicas con Tadalafilo:

**Nitratos:** Está contraindicada la administración de Tadalafilo a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. Se ha demostrado que el Tadalafilo potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Para un paciente que haya tomado Tadalafilo, si se considera que la administración de un nitrato es necesaria por razones médicas en una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de Tadalafilo antes de considerar la posibilidad de administración de un nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico.

**Bloqueadores alfa adrenérgicos:** Se aconseja suma precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de la FDE5 con bloqueadores alfa adrenérgicos. Los inhibidores de la FDE5, incluyendo el Tadalafilo, y los bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores cuyo efecto es la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. Se han informado datos clínicos con la coadministración de Tadalafilo con doxazosina y tamsulosina.

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

**Alcohol:** Tanto el alcohol como el Tadalafilo, un inhibidor de la FDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman vasodilatadores leves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la presión arterial de cada compuesto individual. El consumo importante de alcohol combinado con Tadalafilo puede aumentar las posibilidades de signos y síntomas ortostáticos, los cuales incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial en posición de pie, mareos y cefalea. Se ha informado que el Tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo.

### Potencial para que otros fármacos afecten al Tadalafilo:

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

**Antagonistas H** (por ejemplo, nizatidina): Un aumento del pH gástrico producto de la administración de nizatidina no tuvo efecto importante en la farmacocinética de Tadalafilo.

**Inhibidores de citocromo P450:** El Tadalafilo es un sustrato del CYP3A4 y es predominantemente metabolizado por esta isoenzima. Se ha informado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición al Tadalafilo. Por ejemplo, el ketoconazol (400 mg / día), un inhibidor selectivo y potente del CYP3A4, incrementó la exposición (AUC) a Tadalafilo (20 mg dosis única) en 312% y la C<sub>max</sub> en 22%. El

ketoconazol (200 mg / día) incrementó la exposición (AUC) al Tadalafilo (10 mg dosis única) en 107% y la Cmax en 15%. Aunque las interacciones específicas no han sido informadas, otros inhibidores del CYP3A4, tales como la eritromicina, el itraconazol y el jugo de pomelo, podrían incrementar la exposición al Tadalafilo. El inhibidor de la proteasa VIH, ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día, en estado estable), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, incrementó la exposición (AUC) al Tadalafilo (20 mg dosis única) un 32% con una reducción de 30% de la Cmax. Ritonavir (200 mg dos veces al día) incrementó la exposición al Tadalafilo (20 mg dosis única) en 124%, sin cambios en la Cmax. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición al Tadalafilo.

*Inductores de citocromo P450:* Se ha informado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición al Tadalafilo. Por ejemplo, la rifampicina (600 mg / día), un inductor del CYP3A4, redujo la exposición (AUC) al Tadalafilo (10 mg dosis única) en 88% y la Cmax en 46%. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inductores del CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, podrían reducir la exposición al Tadalafilo. No se justifica un ajuste de la dosis. La exposición reducida al Tadalafilo por la coadministración de rifampicina u otros inductores del CYP3A4 puede anticipar una disminución de la eficacia del Tadalafilo para uso una vez al día; se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia.

#### Potencial para que el Tadalafilo afecte a otros fármacos:

*Aspirina:* Tadalafilo no potenció el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por la aspirina.

#### *Sustratos del citocromo P450:*

No es de esperar que el Tadalafilo cause una inhibición o una inducción clínicamente importante de la depuración de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP). Se ha informado que el Tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del P450, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

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

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

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

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

#### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:**

##### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

**Carcinogénesis:** Tadalafilo no mostró ser carcinogénico en ratas o ratones cuando se administró diariamente durante 2 años a dosis de hasta 400 mg / kg / día. La exposición al fármaco, medida como AUC de tadalafilo libre, fue aproximadamente 10 veces en ratones, y de 14 y 26 veces en ratas machos y hembras, respectivamente, la exposición máxima en varones humanos con una dosis diaria recomendada de 20 mg día.

**Mutagénesis:** Tadalafilo no mostró ser mutagénico *in vitro* ante Test de Ames o en el ensayo de mutación directa en células de linfoma de ratón. Tadalafilo no mostró potencial clastogénico en el test de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos o *in vivo* en las pruebas en micronúcleos de rata.

**Deterioro de la fertilidad:** No se observaron efectos sobre la fertilidad, la función reproductora o la morfología de los órganos reproductivos en ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de tadalafilo hasta 400 mg / kg / día, dosis que produce un AUC de tadalafilo libre de 14 veces en machos o 26 veces en hembras la exposiciones observadas en los varones humanos con dosis diaria de 20 mg. Perros beagle que recibieron tadalafilo de forma diaria durante 3 a 12 meses, presentaron deformación y atrofia del epitelio de los túbulos seminíferos de los testículos irreversible relacionada con el tratamiento, en el 20-100% de los perros que resultó en una disminución de la espermatogénesis en un 40- 75% de los perros con dosis  $\geq 10$  mg / kg / día. La exposición sistémica (AUC) al nivel de dosis sin efectos adversos evidentes (NOAEL) (10 mg / kg / día) para el tadalafilo libre fue similar a la esperada en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 20 mg. No hubo hallazgos testiculares relacionadas con el tratamiento en ratas o ratones tratados con dosis de hasta 400 mg / kg / día durante 2 años.

#### Toxicología y / o farmacología animal:

Los estudios en animales mostraron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratones y ratas, se observó necrosis linfoide y hemorragias en bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos ante una exposición al tadalafilo libre de 2 a 33 veces por encima de la exposición en humanos (AUC) de la dosis humana máxima recomendada de 20 mg (MRHD). En perros, se observó una mayor incidencia de arteritis diseminada en los estudios de 1 y 6 meses con exposición de tadalafilo libre 1 a 54 veces por encima de la exposición humana (AUC) en el MRHD de 20 mg. En un estudio de 12 meses en perros, no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros mostraron una disminución en los glóbulos blancos (neutrófilos) y descensos moderados en plaquetas con signos inflamatorios con exposiciones al tadalafilo libre de aproximadamente 14-18 veces la exposición humana en la MRHD de 20 mg. Los resultados anormales en las células sanguíneas fueron reversibles dentro de las 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.

#### **EFICACIA Y SEGURIDAD**

La eficacia y seguridad de Tadalafilo fue demostrada en la experimentación clínica en similares de mercado. Administrado según necesidad, antes de la relación sexual tadalafilo demostró una mejoría significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, mostró una mejoría significativa en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un período de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

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

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

En el tratamiento de pacientes que presentaban en forma simultánea disfunción eréctil y signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna, en dosis de 5 mg / día produjo mejorías significativas en los parámetros de evaluación de la hiperplasia prostática benigna y la disfunción eréctil.

La administración de Tadalafilo a sujetos sanos no produjo cambios significativos en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina como en bipedestación, ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Se ha demostrado que el Tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos y se ha informado una interacción significativa entre el Tadalafilo y la nitroglicerina en cada momento, hasta las 48 horas de administrado. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar. Por lo tanto, está contraindicado el uso de Tadalafilo en pacientes que toman alguna forma de nitratos.

En el caso de un paciente que haya tomado Tadalafilo y se considere médicamente necesario administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de Tadalafilo antes de considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con monitoreo hemodinámico apropiado. Se han informado casos de hipotensión arterial en pacientes que recibieron Tadalafilo y bloqueadores alfa adrenérgicos (doxazosina, tamsulosina y alfuzosina). No se han informado variaciones significativas de la presión arterial en pacientes tratados con otros antihipertensivos (amlodipina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, bendrofluazida, enalapril y metoprolol). Tampoco presentó un efecto hipotensor significativo al administrarlo con alcohol. No se ha informado deterioro de la discriminación de los colores (azul / verde), hecho consistente con la baja afinidad del Tadalafilo por la FDE6 en comparación con la FDE5. En la experimentación clínica, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (<0,1%). En estudios específicos sobre la espermatogénesis se observaron disminuciones en el recuento

espermiático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con Tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como la motilidad, la morfología y la FSH.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

A continuación se mencionan las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los estudios clínicos efectuados con Tadalafilo. Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones sumamente variadas, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no se pueden comparar directamente con las informadas en las pruebas clínicas de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica médica.

##### *Tadalafilo administrado según necesidad en la disfunción eréctil:*

Reacciones adversas más frecuentes, informadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Tadalafilo según necesidad (5; 10 o 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, congestión nasal, enrojecimiento, dolor en las extremidades.

##### Efectos adversos según frecuencia

###### *Frecuentes (1 a 10 de cada 100 pacientes)*

Cefalea, dolor de espalda, mialgia, dolores en las extremidades, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, indigestión y reflujo.

###### *Poco frecuentes (1 a 10 de cada 1000 pacientes)*

Mareos, dolor de estómago, visión borrosa, dolor de ojos, aumento de la sudoración, dificultad para respirar, sangrado del pene, presencia de sangre en semen y orina, palpitaciones, pulso acelerado, hipertensión, hipotensión, epistaxis y tinnitus.

###### *Raros (1 a 10 de cada 10000 pacientes)*

Desmayos, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición, urticaria. Disminución o pérdida de la visión, parcial, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

También se han comunicado infarto cardíaco y accidente cerebrovascular.

*Se han comunicado algunos efectos adversos raros adicionales en hombres que toman **ALMAXIMO 36** 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.

#### **Otras reacciones informadas con Tadalafilo**

##### *Tadalafilo administrado una vez al día en la disfunción eréctil:*

Reacciones adversas más frecuentes, informadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Tadalafilo una vez al día (2,5 o 5 mg / día) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, rinofaringitis, gastroenteritis, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, rubor, mialgia, tos, diarrea, congestión nasal,

dolor en las extremidades, infección del tracto urinario, reflujo gastroesofágico, hipertensión y dolor abdominal.

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

Reacciones adversas más frecuentes, informadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con Tadalafilo una vez al día (5 mg / día) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo fueron: Cefalea, dispepsia, dolor de espalda, rinofaringitis, diarrea, dolor en las extremidades, mialgia y mareos.

Otras reacciones adversas menos comunes ( $<1\%$ ) incluyeron: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia y espasmo muscular.

*Mialgia:* El dolor de espalda o mialgia se presenta generalmente 12 a 24 horas después de la dosis y generalmente resuelve 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 leve o moderado y se solucionó sin tratamiento médico, pero también se ha informado de dolor de espalda severo con baja frecuencia ( $<5\%$  de todos los informes). Cuando el tratamiento médico es necesario, generalmente son efectivos el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos; sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento, se usó un hipnoanalgésico suave (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente 0,5% de todos los sujetos tratados con Tadalafilo según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda / mialgia. Las pruebas diagnósticas realizadas, incluyendo evaluación de inflamación, lesión muscular o daño renal y no revelaron evidencias de patología médica subyacente relevantes. En estudios con Tadalafilo para uso una vez al día, los eventos de dolor de espalda y mialgia fueron generalmente leves o moderados con una tasa de discontinuación  $<1\%$  para todas las indicaciones.

*Cambios en la visión:* En todos los estudios realizados, con cualquier dosis de Tadalafilo, los informes sobre cambios en la visión de los colores fueron escasos ( $<0,1\%$  de los pacientes).

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

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

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

*Digestivos:* Pruebas de función hepática anormal, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento de la gamma glutamil transpeptidasa (GGTP), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.

*Músculo-esqueléticos:* Artralgia, dolor de cuello.

*Neurológicas:* Mareos, hipocrestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo.

*Renales y urinarios:* Insuficiencia renal.



*Respiratorios:* Disnea, epistaxis, faringitis.

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

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

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

*Urogenitales:* Incremento de la erección, erección espontánea.

### **Experiencia post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de Tadalafilo en la etapa de comercialización. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la medicación. Estos eventos han sido incluidos ya sea debido a su gravedad, la frecuencia de informes, la falta de una causa alternativa clara o una combinación de estos factores.

*Cardiovasculares y cerebrovasculares:* Se han informado eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto al miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia, en asociación temporal con el uso de Tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Muchos de estos eventos se informaron que ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual y unos cuantos fueron comunicados que ocurrieron después del uso de Tadalafilo sin actividad sexual. Otros eventos se informaron como ocurridos desde horas a días después del uso de Tadalafilo y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el Tadalafilo, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

*Organismo en general:* Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

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

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

*Otológicas:* Se han informado casos de disminución o pérdida súbita de la audición en asociación temporal con el uso de inhibidores de la FDE5, incluyendo el Tadalafilo. En

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

*Urogenitales:* Priapismo.

#### **SOBREDOSIS:**

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:**

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ - TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **PRESENTACIONES:**

- Estuche conteniendo 1 blíster con 1 comprimido recubierto de **ALMAXIMO 36**.
- Estuche conteniendo 1 blíster con 2 comprimidos recubiertos de **ALMAXIMO 36**.
- Estuche conteniendo 2 blíster con 2 comprimidos recubiertos de **ALMAXIMO 36**, cada uno (4 comprimidos recubiertos por estuche).
- Estuche conteniendo 4 blíster con 2 comprimidos recubiertos de **ALMAXIMO 36**, cada uno (8 comprimidos recubiertos por estuche).

#### **PERÍODO DE VALIDEZ:**

2 (dos) años

#### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud o Certificado N°

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal:  
X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Pogetto

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



DAL POGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio



**PROYECTO DE EMPAQUE PRIMARIO**  
(BLISTER X 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO)

SAVANT PHARM S.A.

ALMAXIMO 36

TADALAFILO 20 MG

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía oral

Industria Argentina

REG. N°

Lote:

Vencimiento:

**PROYECTO DE EMPAQUE PRIMARIO**  
(BLISTER X 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

SAVANT PHARM S.A.

ALMAXIMO 36

TADALAFILO 20 MG

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía oral

REG. N°

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio



**PROYECTO DE ESTUCHE**  
(PRESENTACIÓN X 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO)

**ALMAXIMO 36**  
**TADALAFILO 20 MG**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Uso oral

Contenido: 1 comprimido recubierto

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Tadalafilo 20 mg. Exc.: c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento es libre de gluten.

**Posología y Dosificación:** Ver prospecto interno.

**Conservación:** Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°**

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal:  
X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto

Lote:

Vencimiento:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO**  
**PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA**  
**RECETA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**PROYECTO DE ESTUCHE**  
(PRESENTACIÓN X 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

**ALMAXIMO 36**  
**TADALAFILO 20 MG**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Uso oral

Contenido: 2 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Tadalafilo 20 mg. Exc.: c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento es libre de gluten.

**Posología y Dosificación:** Ver prospecto interno.

**Conservación:** Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal:  
X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto

Lote:

Vencimiento:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO  
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA  
RECETA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**PROYECTO DE ESTUCHE**  
(PRESENTACIÓN X 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

**ALMAXIMO 36**  
**TADALAFILO 20 MG**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Uso oral

Contenido: 4 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Tadalafilo 20 mg. Exc.: c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento es libre de gluten.

**Posología y Dosificación:** Ver prospecto interno.

**Conservación:** Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal:  
X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto

Lote:

Vencimiento:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO  
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA  
RECETA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**



**PROYECTO DE ESTUCHE**  
(PRESENTACIÓN X 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS)

**ALMAXIMO 36**  
**TADALAFILO 20 MG**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Uso oral

Contenido: 8 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Tadalafilo 20 mg. Exc.: c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Este medicamento es libre de gluten.

**Posología y Dosificación:** Ver prospecto interno.

**Conservación:** Conservar en su envase original en lugar seco y al abrigo de la luz, a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial Ruta Nacional N° 19, Km 204, Córdoba (Código postal:  
X2432XAB)

Director Técnico: Farm. Cristian Dal Poggetto

Lote:

Vencimiento:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO  
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA  
RECETA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

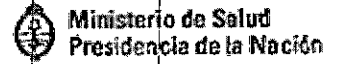


DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio





13 de diciembre de 2017

**DISPOSICIÓN N° 12560**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58534**

**TROQUELES**  
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000233-16-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TADALAFILO 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

649355

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

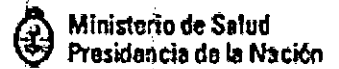
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 12 DE DICIEMBRE DE 2017.-

**DISPOSICIÓN N° 12560**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58534**

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: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ALMAXIMO 36

Nombre Genérico (IFA/s): TADALAFILO

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
TADALAFILO 20 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 209,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 69,8 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,6 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 16 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5,406 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,186 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,932 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,796 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,28 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO

BLÍSTER CONTENIENDO 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO

ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHE CONTENIENDO 2 BLÍSTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ESTUCHE)

ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLÍSTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR ESTUCHE)

Presentaciones: 1, 2, 4, 8

Período de vida útil: 24 MESES

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



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

Otras condiciones de conservación: SE PROPONE UN PERÍODO DE VALIDEZ DE 24 MESES DESDE SU ELABORACIÓN, CONSERVADO EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04BE08

Acción terapéutica: Tadalafilo es un medicamento inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5) destinado al tratamiento oral de la disfunción eréctil y de los síntomas asociados a hiperplasia prostática benigna.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tadalafilo está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que el Tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

### 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
SAVANT PHARM S.A.	291/15	RUTA NACIONAL 19, KM 204	EL TIO - CÓRDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

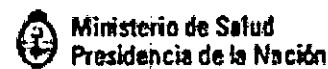
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAVANT PHARM S.A.	291/15	RUTA NACIONAL 19, KM 204	EL TIO - CÓRDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAVANT PHARM S.A.	291/15	RUTA NACIONAL 19, KM 204	EL TIO - CÓRDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000233-16-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

