



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0376

BUENOS AIRES,

15 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022318-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se elabora en BRASIL país integrante del Anexo II del Decreto 177/93 por un laboratorio farmacéutico, cuya planta se encuentra pendiente de aprobación conforme al artículo 1° inciso e) del Decreto 177/93 (modificadorio del artículo 3° del decreto 150/92).

Que la recurrente a iniciado por expediente 1-47-1110-81-13-4 la certificación Buenas Practicas de Fabricación de la planta de ELI LILLY DO BRASIL Ltda. Sita en la calle Av. Morumbi N° 8264, Localidad Brooklin, San Pablo, República Federativa de Brasil.

Que de la especialidad existe/n producto/s similar/es inscripto/s en



DISPOSICIÓN N° 0376

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

el Registro y comercializados en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º, inciso e) del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con el laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la



DISPOSICIÓN N°

0376

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

5.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VAYAPLIN y nombre/s genérico/s TADALAFILO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.2, por ELI



DISPOSICIÓN N° 0376

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - Establécese que la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) deberá presentar el Certificado de Buenas Practicas de



DISPOSICIÓN N°

0376

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Fabricación de la planta sita en la calle Av. Morumbi N° 8264, Localidad Brooklin, San Pablo, República Federativa de Brasil, perteneciente a la firma Eli Lilly Do Brasil Ltda.

ARTICULO 7º -Hácese saber a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022318-12-2

DISPOSICIÓN N°: 0376

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0376**

Nombre comercial: VAYAPLIN.

Nombre/s genérico/s: TADALAFILO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ELI LILLY DO
BRASIL LTDA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Av. MORUMBI n° 8264, localidad
de BROOKLIN, SAN PABLO, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL.

0,
Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: Av. Intendente Tomkinson
N° 2054-2114 H, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VAYAPLIN.

Clasificación ATC: G04BE08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL EN



0376

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

HOMBRES ADULTOS PARA QUE TADALAFILO SEA EFECTIVO ES NECESARIA LA ESTIMULACION SEXUAL.

Concentración/es: 20 mg de TADALAFILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TADALAFILO 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.875 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.184 mg, TRIACETINA 1.12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 22.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.50 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.05 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 1.176 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 0.980 mg, HIPROMELOSA 3.92 mg, LACTOSA MONOHIDRATADA 250.835 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DW



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo II del Decreto 150/92:

BRASIL.

País de procedencia: BRASIL.

DISPOSICIÓN N°: **0376**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0376

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

0376



(Proyecto de rótulo)

1 comprimido recubierto*

Lilly

VAYAPLIN™
Tadalafilo
20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Brasileira

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafilo 20 mg, excipientes (celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidratada, lauril sulfato de sodio. Recubrimiento: dióxido de titanio, hipromelosa, lactosa monohidratada, oxido de hierro amarillo, triacetina).

Vía de administración: Oral

Indicaciones y Posología a juicio del facultativo.

Dosis: la que el médico señale

Contraindicaciones y Advertencias: ver prospecto adjunto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Elaborado por Eli Lilly do Brasil Ltda, San Pablo, Brasil.

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Brasileira. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Lote N°:

Elaboración:

Expiración:

*igual texto para envases por 2, 4 y 8 comprimidos recubiertos.

v1.0 (27NOV12)

-Confidencial-


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

037



(Proyecto de Prospecto)

Vayaplin™
Tadalafilo
 20 mg
 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta.

Industria Brasileira.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafilo 20 mg, excipientes (celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidratada, lauril sulfato de sodio. Recubrimiento: dióxido de titanio, hipromelosa, lactosa monohidratada, óxido de hierro amarillo, triacetina).

Los comprimidos son amarillos con forma de almendra.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

VAYAPLIN 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 VAYAPLIN no está indicado en mujeres.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados 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.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado 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 fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

CDS03OCT11-SPC01OCT12
 v1.0 (15NOV12)


 -Confidencial-
 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC ARGENTINA


 MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a VAYAPLIN. Tadalafil demostró una mejoría estadísticamente 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, VAYAPLIN mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo 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.

La administración de tadalafil 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 cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafil 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 la baja afinidad de tadalafil 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 VAYAPLIN 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 tadalafil 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 tadalafil 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 de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango 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 informó de que VAYAPLIN 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 VAYAPLIN (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 satisfactorias en los pacientes tratados con VAYAPLIN en comparación con un 32 % con placebo.

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con VAYAPLIN en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil (ver *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

ROMINA LAURINO
APODFKADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

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 VAYAPLIN 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 l, 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 detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Biotransformación

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 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 espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito 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 requiere 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.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (área bajo la curva - ABC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de VAYAPLIN en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)

 -Confidencial-
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC SUC ARGENTINA

0376



caso de prescribirse VAYAPLIN 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 acerca 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 de área bajo la curva – ABC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La administración del comprimido es por vía oral.

Tome el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar VAYAPLIN aunque haya ingerido alimentos.

Uso en hombres adultos

La dosis máxima recomendada de VAYAPLIN es de 20 mg tomados antes de la actividad sexual independientemente de las comidas.

VAYAPLIN ha probado ser efectivo desde los 30 minutos hasta 36 horas luego de su administración. Los pacientes pueden iniciar la actividad sexual en diferentes momentos de tiempo después de la administración para determinar su ventana de respuesta óptima.

La dosis máxima recomendada es de 20 mg. Se desaconseja el uso diario de la medicación, ya que no se ha establecido la seguridad a largo plazo después de una dosificación diaria prolongada.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

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

Hombres con insuficiencia renal

No debe utilizarse en pacientes con disfunción renal severa.

Hombres con insuficiencia hepática

No debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

VAYAPLIN no está indicado en personas menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a 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 del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, VAYAPLIN está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

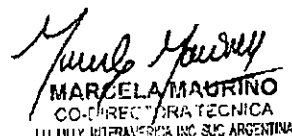
VAYAPLIN, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)


ROMINA LAURINO
APODERADA

ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

0376



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 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

VAYAPLIN está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Úsese sólo por indicación y vigilancia médica.

Antes de iniciar el tratamiento con VAYAPLIN

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y 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 vasodilatadoras, 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 VAYAPLIN es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

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 VAYAPLIN, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa₁ bloqueantes, la administración concomitante de VAYAPLIN puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de VAYAPLIN 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 VAYAPLIN y consultar con un médico inmediatamente (ver *Contraindicaciones*).

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)


ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de VAYAPLIN a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse VAYAPLIN 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.

VAYAPLIN 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 VAYAPLIN 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 (área bajo la curva - ABC) (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

VAYAPLIN y otros tratamientos para la disfunción eréctil

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

Lactosa

VAYAPLIN 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 VAYAPLIN 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 (ver *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VAYAPLIN 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. VAYAPLIN 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 esperma en algunos hombres (ver *Propiedades farmacodinámicas y Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VAYAPLIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas 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 VAYAPLIN, antes de conducir o utilizar máquinas.

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)


ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA 8

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre 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 postnatal 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 ni 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 de 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 (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios 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} aumentó 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 diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro 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 inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (área bajo la curva – ABC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección de **REACCIONES ADVERSAS** podrían verse aumentadas.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) 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, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores del área bajo la curva (ABC) para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros 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 VAYAPLIN 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 duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de VAYAPLIN (2,5 mg-20 mg) 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 éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de VAYAPLIN. En tales circunstancias, sólo deben 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 diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con 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 de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la 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 sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes - ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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 del CYP1A2 (e.j. teofilina)

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 en 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 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres 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 aumentó 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 aumentó 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, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina)

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un 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 inducido por warfarina.

Aspirina

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

Medicamentos antidiabéticos

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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA SUC ARGENTINA

0376



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando VAYAPLIN 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 VAYAPLIN. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con VAYAPLIN de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado 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 7.116 pacientes tratados con VAYAPLIN y 3.718 pacientes 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 próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).


ROMINA LAURIDO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA SUC
SUC ARGENTINA


MARCELA MADRINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA SUC ARGENTINA

0376



Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ¹ , Migraña ² , Convulsiones, Amnesia transitoria
<i>Trastornos oculares</i>			
		Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, Edema parpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ³ , Obstrucción vascular retiniana ³
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
			Sordera súbita ²
<i>Trastornos cardíacos</i>			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ³ , Arritmia ventricular ³
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor	Hipotensión ⁴ , Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia, Reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Rash, Hiperhidrosis (sudoración)	Urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson ³ , Dermatitis exfoliativa ³
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
			Erección prolongada, Priapismo ³
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
		Dolor torácico ¹	Edema facial ² , Muerte cardíaca súbita ^{1,3}

⁽¹⁾ La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

⁽²⁾ Durante los ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo.

⁽³⁾ Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1 0 (15NOV12)

-Confidencial-
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

11

(4) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos para el tratamiento de la disfunción eréctil son limitados.

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 caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

En Argentina: ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener los comprimidos en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 2, 4 y 8 comprimidos recubiertos.

Elaborado por Eli Lilly do Brasil Ltda, San Pablo, Brasil.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Brasileira. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamerica Inc. (Sucursal Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio S. Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Información para el paciente

Vayaplin™
Tadalafil
 20 mg
 Comprimidos recubiertos

1. QUÉ ES VAYAPLIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

VAYAPLIN 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. VAYAPLIN ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.

VAYAPLIN contiene el principio activo tadalafil el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual VAYAPLIN 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. VAYAPLIN no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Es importante advertirle que VAYAPLIN 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.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR VAYAPLIN

No tome VAYAPLIN si:

- es alérgico a tadalafil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- 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 VAYAPLIN aumenta los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, dígaselo a su médico.
- padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido un ataque cardíaco recientemente, en los últimos 90 días.
- ha sufrido un accidente cerebrovascular recientemente, en los últimos 6 meses.
- tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada.
- alguna vez ha presentado pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita como "infarto del ojo".

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar VAYAPLIN.

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.

Antes de tomar los comprimidos, informe a su médico si tiene:

- anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos)
- mieloma múltiple (cáncer de médula ósea)
- leucemia (cáncer de las células sanguíneas)
- cualquier deformación del pene.
- un problema grave de hígado.

CDS03OCT11- SPC01OCT12
 v1.0 (15NOV12)


 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC ARGENTINA

-Confidencial-


 MARCELA LAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

13

- un problema grave de riñón.

No se conoce si VAYAPLIN es efectivo en pacientes que han sido sometidos a:

- cirugía en la zona de la pelvis
- una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata total o parcialmente y en la que los nervios de la próstata han sido cortados (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión deje de tomar VAYAPLIN y contacte inmediatamente con su médico.

VAYAPLIN no está destinado para su uso en mujeres.

Niños y adolescentes

VAYAPLIN no se debe usar en niños ni en adolescentes menores de 18 años.

Uso de VAYAPLIN 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 VAYAPLIN si ya está utilizando nitratos.

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

- un alfa bloqueante (utilizados para tratar la hipertensión arterial o los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia benigna de próstata).
- otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.
- un inhibidor de la 5-alfa reductasa (utilizados para tratar la hiperplasia benigna de próstata).
- medicamentos como comprimidos de 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, fenitoína y carbamazepina (medicamentos anticonvulsivos).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol.
- otros tratamientos para la disfunción eréctil.

Toma de VAYAPLIN con bebidas y alcohol

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3. El zumo de pomelo puede afectar al buen funcionamiento de VAYAPLIN 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 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

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


VAYAPLIN contiene lactosa:

Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1.0 (15NOV12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3. CÓMO TOMAR VAYAPLIN

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.

Los comprimidos de VAYAPLIN son para administración por vía oral únicamente en hombres. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 20 mg antes de la actividad sexual. Cuando tome VAYAPLIN puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado.

VAYAPLIN puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido.

Se desaconseja el uso diario de VAYAPLIN, ya que no se ha establecido la seguridad a largo plazo después de una dosificación diaria prolongada.

Es importante advertirle que VAYAPLIN 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.

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección y puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar VAYAPLIN, 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 toma más VAYAPLIN del que debe

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, VAYAPLIN 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 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 VAYAPLIN (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).


Otros efectos adversos que se han comunicado:

Frecuentes (observados entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

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

Poco frecuentes (observados entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

CDS03OCT11- SPC01OCT12
v1 0 (15NOV12)


ROMINA LAURIN^CConfidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA S.A.
SUC ARGENTINA


MARCELA MADRINO 15
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA SUC SUC ARGENTINA

- mareo, dolor de estomago, visión borrosa, dolor de ojos, aumento de la sudoración, dificultad para respirar, palpitaciones, pulso acelerado, presión arterial alta, presión arterial baja y sangrado nasal.

Raros (observados entre 1 y 10 de cada 10.000 paciente)

- desvanecimiento, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición y urticaria (ronchas rojas en la superficie de la piel que pican).

También se han comunicado de forma rara infarto cardíaco y accidente cerebrovascular en hombres que toman VAYAPLIN. 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 VAYAPLIN 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.

Los efectos adversos que se han notificado con mayor frecuencia en los hombres mayores de 75 años tomando VAYAPLIN han sido mareo y diarrea.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE VAYAPLIN

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener los comprimidos en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC SUC ARGENTINA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022318-12-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0376, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.2., por ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VAYAPLIN.

Nombre/s genérico/s: TADALAFILO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Av. MORUMBI n° 8264, localidad de BROOKLIN, SAN PABLO, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: Av. Intendente Tomkinson N° 2054-2114 H, San Isidro, Buenos Aires, Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VAYAPLIN.

Clasificación ATC: G04BE08.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL EN HOMBRES ADULTOS PARA QUE TADALAFILO SEA EFECTIVO ES NECESARIA LA ESTIMULACION SEXUAL.

Concentración/es: 20 mg de TADALAFILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TADALAFILO 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.875 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.184 mg, TRIACETINA 1.12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 22.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 52.50 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 8.05 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 1.176 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 0.980 mg, HIPROMELOSA 3.92 mg, LACTOSA MONOHIDRATADA 250.835 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo II del Decreto 150/92:
BRASIL.

País de procedencia: BRASIL.

Se extiende a ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) el
Certificado N° **57344**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____
días del mes de 15 ENE 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5)
años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0376

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.