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

Disposición

Número: DI-2019-4726-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000203-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000203-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓ NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en e 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 autorizado para su consum público 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 encuentra contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus norma 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 la referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 l elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a eso efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de s 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 d 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 BALIARDA S.A. 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 TA 18.06.04 y nombre/ 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 BALIARDA S.A.

ARTÍCULO 2°.-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 - 25/02/2019 15:53:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2019 15:53:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 21/06/2018 13:28:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/02/2019 15:53:04 .

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

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

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase 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 Nº 1-0047-2000-000203-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.05 11:34:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.05 11:34:45 -03'00'

Proyecto de Prospecto

TA 18.06.04

TADALAFILO 20 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

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

¿Qué contiene TA 18.06.04?

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

¿En qué pacientes está indicado el uso de TA 18.06.04?

En pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (aumento de la presión en las arterias de los pulmones), para mejorar su capacidad de ejercicio.

¿En qué casos no debo tomar TA 18.06.04?

No debe tomarlo si usted:

-Es alérgico a tadalafilo o a cualquiera de los componentes del producto (ver "Información adicional").

-Ha sufrido un infarto agudo de miocardio en los últimos 90 días.

-Se encuentra tomando medicamentos para tratar una angina de pecho (dolor de pecho causado por una enfermedad cardíaca), como nitroglicerina o monohidrato de isosorbida, o medicamentos para tratar la hipertensión arterial pulmonar (como riociguat).

Este medicamento no debe ser administrado en menores de 18 años.

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

Sí, usted debe informarle si:

-Tiene problemas en el corazón.

-Se encuentra tomando medicamentos vasodilatadores pulmonares.

-Padece anemia falciforme (anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea) o leucemia (cáncer de las células sanguíneas).

-Tiene erecciones inesperadas e indeseadas que duren más de 4 horas.

-Tiene alguna deformación en el pene (como enfermedad de Peyronie).

-Padece retinopatías degenerativas hereditarias conocidas (como retinitis pigmentosa).

-Tiene tendencia al sangrado o tiene úlcera péptica activa significativa.

-Se encuentra tomando *tadalafilo* para tratamiento de otras patologías (como disfunción eréctil).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

-Tiene problemas severos en los riñones o en el hígado.

Si usted experimenta una disminución o pérdida súbita de su visión o audición, contacte de forma inmediata a su médico.

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

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

¿Qué dosis debo tomar de TA 18.06.04 y por cuánto tiempo?

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

La dosis recomendada es de 40 mg/día (dos comprimidos de 20 mg). No divida la dosis durante el día.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de TA 18.06.04?

Si usted padece insuficiencia renal de leve a moderada, es posible que su médico le modifique la dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa, el uso de TA 18.06.04 no está recomendado.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de TA 18.06.04?

Si usted padece insuficiencia hepática de leve a moderada, es posible que su médico le modifique la dosis. Si usted padece insuficiencia hepática severa el uso de TA 18.06.04 no está recomendado.

¿En pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis?

No, no se considera necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, su médico decidirá si usted puede tomar tadalafilo.

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con TA 18.06.04?

Sí, debe tener precaución con la ingesta de pomelo o de jugo de pomelo durante el tratamiento con TA 18.06.04.

Se aconseja no tomar alcohol durante el tratamiento con TA 18.06.04.

¿Cómo debo tomar TA 18.06.04?

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?

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

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

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

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con TA 18.06.04?

Como todos los medicamentos, TA 18.06.04 puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más observadas con tadalafilo incluyen: dolor de cabeza, dolor muscular, nasofaringitis, enrojecimiento, infección del tracto respiratorio, dolor en las extremidades, náuseas, dolor de espalda, malestar estomacal, congestión nasal.

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

¿Cómo debo conservar TA 18.06.04?

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

No utilice TA 18.06.04 después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto ranurado de TA 18.06.04 contiene: tadalafilo 20,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo c.s.p 1 comprimido.

Contenido del envase y aspecto del producto:

TA 18.06.04: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos ranurados de color amarillo.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de TA 18.06.04 en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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

CHIALE CARLOS Alberto
CUIL 20120911113

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Saluc

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

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

Última revisión: ....

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Prospecto

TA 18.06.04

TADALAFILO 20 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto ranurado de TA 18.06.04 contiene:

Tadalafilo 20,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo c.s.p 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1, según la OMS) en adultos para mejorar la capacidad de ejercicio.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

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

Se ha demostrado que tadalafilo es 10.000 veces más selectivo por FDE5 que por FDE1, FDE2, FDE4 y FDE7 que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. Tadalafilo es >10.000 veces más selectivo por FDE5 que por FDE3, enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. La baja selectividad por FDE3 es de gran importancia dado que esta isoenzima participa en la contractilidad cardiaca. Adicionalmente, tadalafilo es 700 veces más selectivo por FDE5 que por FDE6, enzima que se encuentra en retina y es la responsable de la fototransducción.

FARMACOCINÉTICA:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada es de 40 mg/día (dos comprimidos de 20 mg). No se recomienda dividir la dosis (40 mg) durante el día.

Poblaciones especiales:

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

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

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

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

Pacientes pediátricos: véase PRECAUCIONES.

Uso concomitante con ritonavir:

-Administración de tadalafilo en pacientes tratados con ritonavir: la dosis inicial recomendada es 20 mg/día. Se podrá aumentar la dosis a 40 mg/día según la tolerabilidad del paciente.

-Administración de ritonavir en pacientes tratados con tadalafilo: se debe evitar el uso de tadalafilo durante el inicio del tratamiento con ritonavir. Por lo tanto, suspenda el tratamiento con tadalafilo al menos 24 horas antes de comenzar el tratamiento con ritonavir. Luego de al menos una semana de iniciado el tratamiento con ritonavir, podrá reiniciar el tratamiento con tadalafilo (20 mg/día). Posteriormente, y según la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar la dosis de tadalafilo a 40 mg/día.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Así como con otros inhibidores de FDE5, tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas leves que pueden resultar en una disminución transitoria de la presión arterial. Previo a la prescripción de tadalafilo, se debe considerar si los pacientes con enfermedad cardiaca subyacente podrían verse afectados.

Pacientes con alteración severa de control autonómico de la presión arterial o con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (como estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo tadalafilo.

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

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

-Valvulopatía aórtica y mitral clínicamente significativas.

-Constricción pericárdica.

-Miocardiopatía restrictiva o congestiva.

-Disfunción significativa del ventrículo izquierdo.

-Arritmias potencialmente mortales.

-Enfermedad arterial coronaria sintomática.

-Hipotensión (<90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de tadalafilo en los mismos.

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

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

Efectos sobre los ojos: en caso de una pérdida súbita de la visión en uno o en ambos ojos, se debe advertir al paciente que interrumpa el uso del inhibidor de FDE5 y busque atención médica de inmediato. Esto puede

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ser síntoma de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión que puede incluir pérdida permanente de la misma.

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

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

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

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

PRECAUCIONES

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

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

Alcohol: (véase *Interacciones medicamentosas*).

Poblaciones especiales:

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacodinámicas con tadalafilo:

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

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

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

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre tadalafilo:

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

Ritonavir inicialmente inhibe y luego induce CYP3A4. Los resultados sugieren que el efecto inhibidor inicial de ritonavir se atenúa mediante un efecto de inducción de progreso más lento a comparación del

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

efecto inhibidor. Por lo tanto, después de una semana de tratamiento con ritonavir (dos veces por día), la exposición a tadalafilo es similar a la exposición en ausencia de administración de ritonavir (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

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

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

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

Inductores de CYP3A4: se debe evitar la administración de tadalafilo en pacientes tratados de forma crónica con inductores fuertes de CYP3A4. Cuando se administra rifampicina (400 mg/día) con tadalafilo (dosis única de 10 mg), disminuye un 88% el ABC y un 46% la C_{max} de este último.

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

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

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

Efectos de tadalafilo sobre otros medicamentos:

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Reacciones adversas postcomercialización:

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

-*Cardiovasculares y cerebrovasculares:* se han reportado eventos cardiovasculares severos (como infarto de miocardio, muerte súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia) en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Se ha informado que muchos de estos eventos han ocurrido durante o poco después de la actividad sexual, mientras que otros ocurrieron horas después del uso de tadalafilo sin actividad sexual. Otros eventos en cambio, han ocurrido horas o días después del uso de tadalafilo y actividad sexual.

Por tal motivo, que no es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de tadalafilo, con la actividad sexual, con una enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos u otros factores.

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

-*Oftalmológicas:* defecto en el campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

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

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

-*Urogenitales:* priapismo.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Con dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafilo en individuos sanos y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg/día de tadalafilo en pacientes masculinos con disfunción eréctil, se han observado reacciones adversas similares a las observadas con dosis menores.

En pacientes con HAP, dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

PRESENTACIÓN:

TA 18.06.04: Envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos ranurados de color amarillo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Condiciones de conservación:

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

anmat
BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30521092501
Presidencia

anmat
TASSONE Marcelo Gustavo
CUIL 20175464841

anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

TA 18.06.04

TADALAFILO 20 mg

BALIARDA

Lote Nro.:

Vto:

anmat
BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30521092501
Presidencia

anmat
TASSONE Marcelo Gustavo
CUIL 20175464841

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

TA 18.06.04

TADALAFILO 20 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Expendio bajo receta

Industria Argentina Contenido: 30 comprimidos recubiertos ranurados

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de TA 18.06.04 contiene:

Tadalafilo 20,0 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo c.s.p 1 comprimido.

POSOLOGÍA

Según prospecto interno.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Igual rótulo para el envase con 60 comprimidos recubiertos ranurados.

anmat
BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30521092501
Presidencia

anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
TASSONE Marcelo Gustavo
CUIL 20175464841

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

7 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4726

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

CERTIFICADO N° 58974

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000203-18-1

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
TADALAFILO 20 mg COMO TADALAFILO 20 mg - COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS	656413

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4726

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58974

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: BALIARDA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6890

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TA 18.06.04

Nombre Genérico (IFA/s): TADALAFILO

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RANURADO DIVIDOSIS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

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

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 280 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 26 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 0,531 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,144 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 1,327 mg CUBIERTA 1
PROPILENGLICOL 1,375 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,98 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,99 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2,654 mg

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMP REC RANURADOS

BLISTER X 15 COMP REC RANURADOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMP REC RANURADOS (2 BLISTERS X 15 COMP O 3 BLISTERS X 10 COMP)

60 COMP REC RANURADOS (4 BLISTERS X 15 COMP O 6 BLISTERS X 10 COMP)

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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: Inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (FDE5)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1, según la OMS) en adultos para mejorar la capacidad de ejercicio. La eficacia se ha establecido en pacientes con síntomas de clase funcional II-III según NYHA y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (61%) o HAP asociada a patologías del tejido conectivo (23%).

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
BALIARDA S.A.	1789/18	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA S.A.	1789/18	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	1789/18	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	1789/18	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000203-18-1

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -