# PERDURAL® 5

## TADALAFIL

*COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

***Fórmula***
Cada comprimido recubierto contiene: TADALAFIL 5.00 mg. Excipientes: lactosa 67.267 mg, laurilsulfato de sodio 2.400 mg, croscarmelosa sódica 16.000 mg, hidroxipropilcelulosa 2.133 mg, dióxido de silicio coloidal 8.000 mg, celulosa microcristalina 40.000 mg, estearato de magnesio 1.200 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 1.600 mg, polietilenglicol 6000 0.713 mg, dióxido de titanio 1.760 mg, talco 0.540 mg, povidona K30 0.188 mg, sacarina sódica 0.015 mg, óxido de hierro amarillo 0.065 mg, óxido de hierro rojo 0.005 mg.

***Acción Terapéutica***
PERDURAL pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
Código ATC: G04BE08

***Indicaciones***
PERDURAL está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), los síntomas y signos de la hiperplasia prostática benigna (HPB), y para el tratamiento combinado de la DE y los signos y síntomas de la HPB.

***Acción Farmacológica***
***Mecanismo de acción***
El óxido nítrico es el mediante la estimulación sexual es provocada por el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene, como resultado de la relajación de las células musculares lisas del cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) en el cuerpo cavernoso. El GMPc provoca la relajación del músculo liso del pene, lo que permite el flujo hacia el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) estimula la función eréctil incrementando la cantidad de GMPc. El tadalafil inhibe la PDE5, el tadalafil es ~ 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, el tadalafil es ~ 9.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fotorreducción.
Cuando se produce la estimulación sexual, el efecto del tadalafil, a nivel de dicho órgano, la inhibición de la PDE5 con tadalafil no produce ningún efecto en ausencia de estímulo sexual.
El efecto de la inhibición de la PDE5 también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. Este efecto inhibe el tono muscular y el flujo sanguíneo en la próstata y la vejiga.
Efectos sobre la visión: en un estudio para evaluar los efectos de tadalafil sobre la visión, no se detectó ninguna insuficiencia de discriminación de color (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100 hue. Este hallazgo es consistente con la actividad inferior a la esperada de tadalafil en la PDE6, que es responsable de la fotorreducción de la retina, medida por electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría. A través de todos los estudios clínicos, los reportes sobre cambios en el color de la visión fueron raros (<0.1%).
***Efectos en la hemodinamia cardiaca:*** tadalafil no produjo ninguna diferencia importante cuando es administrado a sujetos sanos, comparado con el placebo en presión arterial sistólica y diastólica en posición supina (disminución de la media máxima de 1.6/0.8 mmHg, respectivamente), en presión sistólica y diastólica en posición ortostática (disminución de la media máxima de 4.8/1.6 mmHg, respectivamente), en frecuencia cardiaca (diferencia media máxima de cambio importante en el ritmo cardiaco. Se registraron mayores efectos en sujetos que recibían nitratos.
Efectos sobre espermatogénesis: el uso de tadalafil 10 mg por 6 meses y de 20 mg por 9 meses, mostró una disminución en las concentraciones medias de esperma relativas con el placebo. Este efecto no se vio con tadalafil 20 mg por un período de 6 meses. En la evaluación 20 mg/9 meses, las disminuciones en la concentración de esperma fueron asociadas con mayor frecuencia a sujetos tratados con 20 mg de tadalafil que a sujetos tratados con placebo. Se observaron cambios en la morfología espermática, testosterona, hormona luteinizante, o hormona estimulante del folículo ya sea con tadalafil 10 mg o 20 mg comparado con placebo.
Efectos sobre la función eréctil - Uso dosis diaria
Tadalafil 5 mg tomado una vez por día mejora de manera importante la función eréctil durante el período de 24 horas entre las dosis.

***Farmacocinética***
Dentro de un rango de dosis de 2.5 a 20 mg la exposición al tadalafil (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. La farmacocinética de administración de tadalafil 5 mg una vez por día en sujetos sanos es similar a la de administración de 20 mg en forma aislada.
Absorción: Después de la administración de una dosis única oral, la concentración máxima de plasma observada (Cmax) ocurre entre 30 minutos y 6 horas (con un tiempo medio de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafil luego de la dosis oral.
La tasa y la extensión de absorción de tadalafil no se ven influenciadas por la alimentación; de manera que PERDURAL puede ser tomado con o sin alimentos.
Distribución: El volumen medio de distribución aparente luego de la administración oral se aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafil se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, 94% de tadalafil en plasma se liga a las proteínas.
Menos del 0.0005% de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.
Metabolismo: Tadalafil es principalmente metabolizado en el hígado. El AUC de tadalafil es proporcionado catecol. El metabolito catecol pasa por una extensa metilación y glucuronidación para formar el metabolito-catecol y metabolito-catecol-glucuronido, respectivamente. El metabolito mayor circulante es el metilcatecol glucuronida. Las concentraciones de metilcatecol son mínimas a las 2 horas luego de la administración de una dosis oral de 20 mg. Este metabolito no se espera que los metabolitos estén farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.
Eliminación: La depuración media oral de tadalafil es de 2.5 L/hr y la vida media terminal es 17.5 horas en sujetos sanos. La ruta de eliminación de tadalafil administrado por vía oral es principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor cantidad en la orina (aproximadamente 36% de la dosis).

***Posología y Modo de administración***
PERDURAL para su uso según necesidad en la disfunción eréctil
*PERDURAL para su uso según necesidad:*
PERDURAL está indicado para su uso según necesidad en la mayoría de los pacientes es de 10 mg, tomada antes de la actividad sexual prevista.
- Se podrá aumentar la dosis a 20 mg o reducirla a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. La frecuencia máxima recomendada de PERDURAL para uso según necesidad es una vez por día.
- Se demostró que PERDURAL para uso según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo durante 36 horas después de la administración. Por consiguiente, esto debera tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre la planificación de su actividad sexual.
PERDURAL para uso una vez al día en la disfunción eréctil
- La dosis inicial recomendada de PERDURAL para uso una vez al día en la disfunción eréctil es de 2.5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días.
- La dosis de PERDURAL para uso una vez al día en la disfunción eréctil puede aumentarse a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual.
PERDURAL para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna
- La dosis recomendada de PERDURAL para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días.
PERDURAL para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna
- La dosis recomendada de PERDURAL para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual.
Uso con los comidas
PERDURAL puede tomar con o sin alimentos.
Uso en poblaciones especiales
- ***Insuficiencia renal***
*PERDURAL para uso según necesidad*
- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez por día, y la dosis máxima de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Depuración de creatinina < 30 mL/min o en hemodiálisis: la dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas (ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).
*PERDURAL para uso una vez al día*
- Insuficiencia renal
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: no se recomienda PERDURAL para uso una vez al día (ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).
- ***Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil:Hiperplasia prostática benigna***
- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: se recomienda una dosis inicial de 2.5 mg. Podrá considerarse un aumento de la dosis a 5 mg según la tolerancia del paciente.
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: no se recomienda PERDURAL para uso una vez al día (ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).
- ***Insuficiencia hepática***
*PERDURAL para uso según necesidad*
- Leve o moderada (Child Pugh Clase A o B): la dosis no deberá exceder 10 mg una vez al día. El uso de tadalafil una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de PERDURAL en este grupo de pacientes.
- Grave (Child Pugh Clase C): no se recomienda el uso de tadalafil (ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).
*PERDURAL para uso una vez al día*
- Leve o moderada (Child Pugh Clase A o B): el uso de PERDURAL una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático. Por consiguiente, se recomienda cautela si se indica PERDURAL para uso una vez al día en pacientes con
- Grave (Child Pugh Clase C): no se recomienda el uso de PERDURAL (ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).
Geriatría
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes > de 65 años.

***Contraindicaciones***
***Reacciones de hipersensibilidad***
Está contraindicado tadalafil en pacientes con hipersensibilidad conocida al tadalafil o a cualquiera de los componentes de la formulación.
***Nitratos***
Está contraindicada la administración de PERDURAL a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de manera regular y/o intermitente. En ausencia de un efecto crítico clínico, tadalafil ha mostrado que potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Se piensa que es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y tadalafil sobre la vía del óxido nítrico.
***Enfermedades cardiovasculares***
En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por lo tanto el uso de tadalafil está contraindicado en:
- pacientes que hubieren sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- pacientes que hubieren sufrido angina inestable o angina de pecho durante la actividad sexual.
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses.
- pacientes con afecciones cardíacas no controladas, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), o hipertensión no controlada (>170/100 mmHg).
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

***Advertencias - Precauciones***
Para uso diario bajo prescripción médica.
Antes de iniciar el tratamiento para la hiperplasia prostática benigna debe incluir una evaluación médica apropiada para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento.
Antes de recetar PERDURAL, es importante considerar lo siguiente:
- Se recomienda una evaluación médica apropiada para el sistema cardiovascular de los pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil que incluyan PERDURAL, no deben ser usados en hombres para quienes la actividad sexual sea desaconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. A los pacientes que experimentan síntomas al comenzar la actividad sexual, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar y busquen atención médica de inmediato.
- Se desaconseja el uso de PERDURAL en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (angina de pecho prolongada). Se ha informado que efectos de hasta tiempo PERDURAL. En el caso de un paciente que ha tomado PERDURAL, cuando se considera que la administración de nitrato es medicamente necesaria para una situación de emergencia médica, se deberá considerar el tiempo transcurrido desde la toma de PERDURAL. En dichas circunstancias, se debe considerar la posibilidad de administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitores hemodinámicos apropiados. Por lo tanto, los pacientes que hayan tomado PERDURAL deben informar a los médicos que atiendan las emergencias médicas sobre la ingesta de PERDURAL.
- Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aórtica, y miocardiopatía hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de vasodilatadores, incluyendo inhibidores de PDE5.
- Se informó que inhibidores de PDE5 (IPDE5) en combinación con alfa bloqueadores, pueden ser sensibles que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. Aunque este efecto tiene beneficio para la mayoría de pacientes, antes de recetar PERDURAL los médicos deben considerar cuidadosamente a sus pacientes con enfermedad cardiovascular, para determinar si estos pacientes pueden ser sensibles a estos efectos adversos. Existe un riesgo de que se pueda producir un gran descenso adicional en la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de PDE5.
***Potencial para Interacciones Medicamentosas con el uso de tadalafil en pacientes PERDURAL:*** se recomienda que los médicos deben ser conscientes que PERDURAL de una dosis diaria proporciona niveles de tadalafil continuos en el período de 24 horas. Los médicos deben considerar que los pacientes que reciben PERDURAL para una dosis diaria, también pueden estar recibiendo nitratos, bloqueadores alfa, anti-hipertensivos e inhibidores potentes de CYP3A4) y con el consiguiente aumento de exposición.
***Erección prolongada***
Se ha recibido informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas con más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado una pérdida irreversible al tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea con o sin estímulo sexual, deben buscar ayuda médica inmediata.
PERDURAL debe ser usado con cautela en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple, o leucemia), o en pacientes con deformación anatómica del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie).
***Ojos***
Los médicos deben advertir a los pacientes que interrumpan el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo PERDURAL, y busquen atención médica en caso que experimenten pérdida de visión súbita en uno o en ambos ojos. Esto puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION) en un ojo afectado, una causa de disminución de la visión o ceguera. Se ha informado que NAION en ambos ojos ocurre en menos de 2 semanas después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5. No se posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores. Los médicos deben considerar que el riesgo de NAION en pacientes que hayan sido afectados por NAION en un ojo, también puede estar en NAION en un ojo, incluyendo si dichos individuos pudieran ser afectados de manera adversa por el uso de vasodilatadores tales como los inhibidores de PDE5. En las pruebas médicas no se incluyeron pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias, incluyendo aquellos con retinitis pigmentosa, y por ello no se recomienda el uso en estos pacientes.
***Pérdida súbita de la audición***
Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar los inhibidores de PDE5, incluyendo PERDURAL, y busquen atención médica en caso que experimenten pérdida súbita de la audición en uno o en ambos oídos. Esto puede ser acompañado de tinnitus y, vértigo, en casos, se han informado que estos síntomas se presentan en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de PDE5, incluyendo PERDURAL. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores.
***Bloqueadores alfa y antihipertensivos***
Los médicos deben discutir con los pacientes sobre el potencial de PERDURAL para incrementar el efecto reductor de la presión arterial con el que cuentan los bloqueadores alfa y medicamentos anti-hipertensivos.
Se aconsejа tener cuidado y precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa, ya que pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores. Se piensa que la combinación de bloqueadores alfa y vaso-dilatadores con efectos de disminución de la presión arterial. Cuando se usan vaso-dilatadores en combinación, se puede esperar un efecto aditivo. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede ocasionar un descenso de la presión arterial sintomático, lo que puede llevar a una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayo). Se debe tener en cuenta lo siguiente:
Disfunción eréctil
- Los pacientes deben encontrarse estables en la terapia con bloqueadores alfa antes de comenzar el uso del inhibidor de PDE5. Los pacientes que muestran inestabilidad hemodinámica únicamente con terapia con bloqueadores alfa, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.
- El uso de PERDURAL en pacientes estables en la terapia con bloqueadores alfa, se debe comenzar con los inhibidores de PDE5 en las dosis mínimas recomendadas.
* En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de PDE5, la terapia con bloqueadores alfa se debe comenzar con la dosis mínima. El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con un incremento en la disminución de la presión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.
- Le seguridad en el uso combinado de inhibidores PDE5 y bloqueadores alfa puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y otras farmacos antihipertensivos.
Hiperplasia prostática benigna
- Los pacientes deben ser estabilizados simultáneo de un bloqueador alfa y PERDURAL para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna no se ha estudiado adecuadamente, y debido a los posibles efectos vasodilatadores del uso combinado de que llevan a una reducción de la presión arterial, no se recomienda la combinación de PERDURAL y bloqueadores alfa en pacientes que ya estén tomando otro bloqueador alfa.
* Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfa por hiperplasia prostática benigna deberán interrumpir su bloqueador alfa por lo menos un día antes de iniciar PERDURAL para uso una vez al día en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.
***Insuficiencia renal***
Disfunción eréctil
Debido al incremento de exposición al tadalafil (AUC), experiencia clínica limitada, y la falta de habilidad para influenciar la depuración por diálisis, no se recomienda PERDURAL de una dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil:Hiperplasia prostática benigna
Debido al incremento de la exposición de tadalafil (AUC), experiencia clínica limitada, y a la imposibilidad de inicio en la depuración por diálisis, no se recomienda PERDURAL de una dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal grave. No se recomienda inferior a 30 mL/min. En pacientes con depuración de creatinina 30-50 mL/min, iniciar con una dosis de 2.5 mg una vez al día, y aumentarla a 5 mg una vez al día según la respuesta individual.
***Insuficiencia hepática***
*PERDURAL para uso según necesidad*
En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis de PERDURAL no deberá exceder 10 mg. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de PERDURAL en este grupo de pacientes.
*PERDURAL para uso una vez al día*
Debido a que PERDURAL para uso no ha sido evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, se recomienda tener cuidado al recetar PERDURAL para uso de una dosis diaria. Debido a que no se cuenta con información suficiente sobre pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de PERDURAL en este grupo de pacientes.
***Alcohol***
Los pacientes deben tener en cuenta que tanto el alcohol como el PERDURAL, así como el inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera conjunta, los efectos reductores de la presión arterial de cada compuesto individual pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar efectos adversos de naturaleza similar a los vasodilatadores, que pueda incrementar el potencial para producir signos y síntomas orostáticos incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.
***Interacciones con el citocromo P450 (CYP) y otras enzimas metabolizadoras ***
PERDURAL es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de PERDURAL debe ser limitada a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir, sakinavir, ketoconazol y eritromicina. Los inhibidores potentes de CYP3A4 y PERDURAL de una dosis diaria, la dosis de PERDURAL no debe exceder 2.5 mg.
***Combinación con otras terapias para la disfunción eréctil***
No se ha establecido la seguridad y eficacia de las combinaciones de PERDURAL y otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no recomienda el uso de dichas combinaciones.
***Efectos en el sangrado***
Los estudios in vitro han demostrado que tadalafil no ejercita un inhibidor selectivo de PDEs. El PDE5 se encuentra en las plaquetas. Cuando se administra en combinación con ácido acetilsalicílico, el tadalafil 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado en comparación con el placebo o el ácido acetilsalicílico. El uso de PERDURAL en combinación en pacientes con problemas de sangrado y en sujetos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o clara página activa de importancia debe bisarse en una evaluación cuidadosa del costo-beneficio y con mucho cuidado.
***Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción***
El uso de PERDURAL no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el asoriesar a los pacientes acerca de las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia Humana (VIH).
***Interacciones medicamentosas***
Potencial para interacciones farmacocinéticas con PERDURAL
***Inhibidores***
Está contraindicada la administración de tadalafil a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. En estudios farmacológicos clínicos, tadalafil ha mostrado que potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Para un paciente que haya tomado tadalafil, cuando se considera que la administración de nitrato es medicamente necesaria en emergencias médicas, para una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de PERDURAL. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico.
-Bloqueadores Alfa
Los médicos deben cuidado cuando se administra simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Los inhibidores de PDE5, incluyendo PERDURAL y agentes bloqueadores alfa ejercitan que se pueden ejercer un efecto vasodilatadores cuyo efecto es la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede ocasionar un descenso adicional en la presión arterial en comparación con el placebo.
-Antihipertensivos
Los estudios de PDE5, incluyendo el tadalafil, son vasodilatadores sistémicos leves. Los estudios farmacológicos clínicos fueron realizados para evaluar el efecto de tadalafil en la potenciación de los efectos reductores de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos escogidos (amlodipina, angiotensina II, bloqueadores receptores, bloqueadores beta, y bloqueadores alfa). Se piensa que el tadalafil potencia el efecto de la presión sanguínea luego de la co-administración de tadalafil con estos agentes, en comparación con el placebo.
-Alcohol
Tanto el alcohol como el tadalafil, son inhibidores de PDE5 y actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera combinada, los efectos reductores de la presión arterial de cada compuesto por separado, pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar efectos adversos de naturaleza similar a los vasodilatadores, que pueda incrementar el potencial para signos y síntomas ortostáticos incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas. Tadalafil no afectó las concentraciones de alcohol en plasma. Etanol no afectó las concentraciones de tadalafil en plasma.
Potencial para que PERDURAL afecte a otros fármacos
-Ácido acetilsalicílico
Tadalafil potenció el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por el ácido acetilsalicílico.
-Substrato de Citocromo P450
No se espera que PERDURAL cause una inhibición clínicamente importante o una induccción de la depuración de fármacos que son metabolizados por el citocromo P450. Tadalafil no inhibió significativamente las actividades del citocromo P450 isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.
-CYP1A2 (por ejemplo, teofilina)
-CYP2C9 (por ejemplo, warfarina)
Tadalafil no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) de S-warfarina o R-warfarina, ni el tadalafil afectó a los cambios en el tempo de protrombina inducida por warfarina.
-CYP3A4 (por ejemplo, midazolam o lovastatin)
Tadalafil no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) al midazolam o lovastatin.
-Substrato de Citocromo P450
La co-administración de tadalafil (20 mg) una vez al día por 10 días no tuvo efecto importante en la farmacocinética constante de digoxin (0.25 mg/día) en sujetos sanos.
-Antiácidos
La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafil redujeron la tasa de absorción de tadalafil, pero no afectó la exposición (AUC) al tadalafil.
-Magnesio 192 (por ejemplo, ritonitrato)
Un aumento en el pH gástrico producto de la administración de ritonitrato no tuvo efecto importante en la farmacocinética. -Inhibidores de CYP3A4
PERDURAL es un sustrato de la CYP3A4 y es predominantemente metabolizado por esta isoenzima. Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición del tadalafil.
-Inhibidor de Proteasa
Ketoconazol (200 mg, diario), un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, incrementó la exposición de tadalafil 20 mg dosis única (AUC) en 312%, y Cmax en 22%, relativo a los valores de tadalafil 20 mg solo. Ketoconazol (200 mg diario) incrementó la exposición de tadalafil 10 mg dosis única (AUC) en 107% y Cmax en 15%, relativo a los valores de tadalafil 10 mg.
Se tiene las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inhibidores de CYP3A4, tales como la eritromicina, fenoconazles, y jugo de uva, podrían incrementar la exposición del tadalafil.
-Inhibidor de proteasa VIH
Ritonavir (200 mg dos veces al día en estado sostenido), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, incrementó la exposición de tadalafil 20 mg dosis única (AUC) en 124%, 30% de aumento de Cmax, relativo a los valores de tadalafil 20 mg solo. Ritonavir (200 mg dos veces al día) incrementó la exposición de tadalafil 20 mg dosis única (AUC) en 32%, y Cmax no se vio afectada, relativo a los valores de tadalafil 10 mg solo. Se tiene las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición del tadalafil.
-Inductores de Citocromo P450
Se tiene las interacciones específicas tras fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición del tadalafil.
-CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina)
Rifampicina (600 mg diario) un inductor de CUP3A4 redujo la exposición de tadalafil 10 mg dosis única (AUC) en 88% y Cmax en 46%, relativo a los valores de tadalafil 10 mg solo. Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inductores de CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital, podrían reducir la exposición del tadalafil. Se piensa que el tadalafil es sensible a los inductores de CYP3A4 en el intestino delgado. Se piensa que los otros inductores de CYP3A4 pueden anticipar que disminuirá la eficacia de PERDURAL para uso una vez al día; la magnitud de la disminución de la eficacia se desconoce.
***Precauciones especiales***
Embarazo
-Embarazo Categoría B: PERDURAL (tadalafil) no está indicado para uso en mujeres. No hay estudios adecuados y bien controlados de PERDURAL en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencias de daño fetal.
Lactancia
PERDURAL no está indicado para uso en mujeres.
Uso pediátrico
PERDURAL no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.
Uso geriátrico
Del número total de sujetos en estudios clínicos sobre tadalafil, aproximadamente el 25% tenía 65 años de edad o más, mientras que aproximadamente el 3% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia y seguridad entre los sujetos mayores de 65 años comparados con los sujetos menores, por lo tanto no se justifica un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, debe considerarse una mayor sensibilidad a los medicamentos en algunas personas mayores.
***Reacciones adversas***
Uso según necesidad en la DE
En estudios clínicos primeros controlados con placebo la tasa de discontinuación por eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil 10 mg fue del 3.4% en comparación con el 1.8% en los pacientes tratados con placebo.
Cuando en los estudios clínicos controlados con placebo se tomó en cuenta la edad del participante, se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla I).

**Tabla I** - Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥2% de los pacientes tratados con tadalafil (10 y 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo (incluido un estudio a pacientes con diabetes) para tadalafil para uso según necesidad en la DE

| Reacción adversa | Placebo (N=874) | Tadalafil 5 mg (N=151) | Tadalafil 10 mg (N=784) | Tadalafil 20 mg (N=394) |
|---|---|---|---|---|
| Cefalea | 5% | 11% | 11% | 15% |
| Dispepsia | 1% | 4% | 8% | 10% |
| Dolor de espalda | 3% | 3% | 5% | 5% |
| Mialgia | 1% | 1% | 4% | 3% |
| Congestión nasal | 1% | 2% | 3% | 3% |
| Rubor | 1% | 1% | 3% | 3% |
| Dolor en extremidad | 1% | 1% | 3% | 3% |

* El término enrojecimiento incluye: enrojecimiento facial y enrojecimiento.

Uso una vez al día en la disfunción eréctil
En estudios clínicos controlados con placebo la tasa de discontinuación debido a efectos adversos en los pacientes tratados con tadalafil 5 mg fue del 2.4% en comparación con el 1.8% en los pacientes tratados con placebo.
Se informaron los siguientes eventos adversos (ver Tabla II) en pacientes medidos de 12 semanas de duración.

**Tabla II** - Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥2% de pacientes tratados con tadalafil para uso una vez al día (2.5 y 5 mg) y más frecuentes para fármaco que placebo en los estudios clínicos controlados por placebo a las 12 semanas (incluyendo un estudio en pacientes con diabetes) para tadalafil para uso una vez al día en la disfunción eréctil.

| Reacción adversa | Placebo (N=248) | Tadalafil 2.5 mg (N=156) | Tadalafil 5 mg (N=334) |
|---|---|---|---|
| Cefalea | 5% | 3% | 6% |
| Dispepsia | 2% | 4.3% | 5% |
| Nasofaringitis | 8% | 4% | 3% |
| Dolor de espalda | 1% | 3% | 3% |
| Infección del tracto respiratorio superior | 1% | 3% | 3% |
| Rubor/rubores | 1% | 1% | 3% |
| Mialgia | 1% | 2% | 2% |
| Tos | 0% | 2% | 2% |
| Diarrea | 0% | 1% | 2% |
| Congestión nasal | 0% | 2% | 2% |
| Dolor en extremidades | 0% | 1% | 2% |
| Infección al tracto urinario | 0% | 2% | 0% |
| Reflujo gastroesofageal | 0% | 2% | 1% |
| Dolor abdominal | 0% | 2% | 1% |

Los siguientes hechos adversos fueron informados (ver Tabla III) en tratamientos de 24 semanas en un estudio clínico controlado con placebo.

**Tabla III** - Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥2% de pacientes tratados con tadalafil para uso una vez al día (2.5 5 5 mg) y más frecuentes para fármaco que placebo en un estudio clínico controlado por placebo con duración del tratamiento de 24 semanas para tadalafil para uso una vez al día en la disfunción eréctil.



| Reacción adversa | Placebo (N=96) | Tadalafil 2.5 mg (N=96) | Tadalafil 5 mg (N=97) |
|---|---|---|---|
| Nasofaringitis | 5% | 0% | 6% |
| Gastroenteritis | 2% | 3% | 5% |
| Dolor de espalda | 3% | 5% | 2% |
| Infección del tracto respiratorio superior | 0% | 3% | 4% |
| Dispepsia | 1% | 4% | 1% |
| Enfermedad de reflujo gastroesofágico | 0% | 3% | 2% |
| Mialgia | 3% | 4% | 1% |
| Hipertensión | 0% | 1% | 3% |
| Congestión nasal | 0% | 0% | 4% |

Uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna y la disfunción eréctil con hiperplasia prostática benigna
En estudios clínicos controlados con placebo la tasa de discontinuación por eventos adversos en los pacientes tratados con tadalafil fue del 3.6% en comparación con el 1.6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que se informaron en los pacientes tratados con cefalea, dolor abdominal superior y mareos. Se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla IV).

**Tabla IV** - Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥1% de los pacientes tratados con tadalafil para uso una vez al día (5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los estudios clínicos controlados con placebo de tratamiento durante 12 semanas (incluidos dos estudios para tadalafil para uso una vez al día en la BPH y un estudio para DE más BPH.

| Reacción adversa | Placebo (N=576) | Tadalafil 5 mg (N=581) |
|---|---|---|
| Cefalea | 2,3% | 4,1% |
| Dispepsia | 0,2% | 2,4% |
| Dolor de espalda | 1,4% | 2,4% |
| Nasofaringitis | 1,6% | 2,1% |
| Diarrea | 1,0% | 1,4% |
| Dolor en extremidad | 0,0% | 1,4% |
| Mialgia | 0,3% | 1,2% |
| Mareos | 0,5% | 1,0% |

Otras reacciones adversas menos comunes (<1%) informadas en los estudios controlados de tadalafil para BPH o DE más BPH incluyeron: enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia y espasmo muscular.
El dolor de espalda o mialgia fue reportado con las tasas de incidencia descriptas en la Tabla I a IV. En las pruebas farmacológicas clínicas con tadalafil, el dolor de espalda o mialgia se presenta generalmente de 12 a 24 horas después de la dosis y se resuelve dentro de las 24 horas. Se piensa que el dolor de espalda y mialgia inducidos por tadalafil en los pacientes tadalafil se caracterizó por un dolor muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslo o toracolumbar que se exacerba en posición supina. En general, se reportó que el dolor era leve o moderado y se solucionó sin tratamiento o después de administrar analgésicos. De todos los sujetos tratados con tadalafil para uso según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/mialgia.
A través de todos los estudios controlados con placebo de tadalafil, los reportes sobre cambios en la visión de colores fueron escasos (<0,1% de los pacientes).
Los siguientes eventos adversos se identifican adicionales, menos frecuentes (<2%) reportados en estudios clínicos controlados con placebo en los pacientes que recibieron tadalafil para uso según necesidad o tad