Leval®
Tadalafilo 5 mg
Leval® 20
Tadalafilo 20 mg

Comprimidos

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar el medicamento. Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.
Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Leval®/Leval® 20 y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Leval®/Leval® 20
3. ¿Cómo tomar Leval®/Leval® 20?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Leval®/Leval® 20?
5. ¿Cómo conservar Leval®/Leval® 20 ?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Leval®/Leval® 20 y para qué se utiliza?

Leval®/Leval® 20 contiene el principio activo Tadalafilo el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
Leval® es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de:
- **Hombres con disfunción eréctil.**
- **Hombres con hiperplasia prostática benigna (HPB).**
- **Hombres con disfunción eréctil e HPB.**

Leval® para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria. **Leval®** ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.
Después de la estimulación sexual **Leval®** actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. **Leval®** no le ayudará si no padece disfunción eréctil.
Es importante advertirle que **Leval®** no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por lo tanto usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.
Leval® para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. La hiperplasia prostática benigna es una afección que ocurre cuando la glándula prostática se "agranda" y ocasiona síntomas urinarios.
Leval® para el tratamiento de los hombres con disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna. La disfunción eréctil puede coexistir junto con los síntomas urinarios provocados por la hiperplasia prostática benigna. En ese caso se puede tomar **Leval®** para tratar ambas afecciones.

Leval® 20 está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en adultos: su acción consiste en ayudar a los vasos sanguíneos alrededor de los pulmones a relajarse, mejorar el flujo de sangre a los pulmones. El resultado de esto es una mayor capacidad para hacer actividad física.

2. Antes de usar Leval®/Leval® 20

No debe tomar Leval®/Leval® 20
- Si es alérgico a Tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este es un grupo de medicamentos ("nitratos") que se utilizan para el tratamiento de la angina de pecho ("dolor de pecho"). Se ha visto que **Leval®/Leval® 20** aumenta los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, dígaselo a su médico.
- Si padece una enfermedad grave de corazón o recientemente ha sufrido un ataque cardíaco.
- Si recientemente ha sufrido un accidente cerebrovascular.
- Si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada.
- Si alguna vez ha presentado pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad descrita algunas veces como "infarto del ojo".
- Si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (es decir, tensión alta en los pulmones) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (es decir, tensión alta en los pulmones provocada por coágulos). Los inhibidores de la PDE5, como **Leval® 20**, han mostrado que producen un incremento del efecto hipotensivo de este medicamento. Si está tomando riociguat o no está seguro consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Leval®/Leval® 20
Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Leval®/Leval® 20**.
Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.
A continuación se citan otras razones por las que **Leval®/Leval® 20** puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:
- Si padece alguna enfermedad grave de la sangre como el mieloma múltiple (cáncer de médula ósea) o leucemia (cáncer de las células sanguíneas).
- Si presenta alguna deformación en el pene (llamada como enfermedad de Peyronie).
- Si tiene un problema grave de hígado.
- Si tiene un problema grave de riñón.

No se conoce si Tadalafilo 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 **Leval® 20** y contacte inmediatamente con su médico.
Se ha observado disminución o pérdida súbita de audición en algunos pacientes que toman Tadalafilo. Aunque, no se sabe si el acontecimiento está directamente relacionado con Tadalafilo, si experimenta disminución o pérdida súbita de audición, deje de tomar Tadalafilo y contacte de forma inmediata con su médico.

Leval® no debe ser utilizado como tratamiento de la disfunción eréctil en mujeres debido a que estos son problemas de salud específicos de los hombres.

Leval® y **Leval® 20** contienen 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.

Uso de Leval® y Leval® 20 con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome **Leval®** y **Leval® 20** si ya está utilizando nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por **Leval®/Leval® 20** o pueden afectar el buen funcionamiento de **Leval®/Leval® 20**. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:
- Bosentan.
- Riociguat.
- Un alfa bloqueante (medicamento utilizado a veces para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata).
- Otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.
- Medicamentos como ketoconazol (para el tratamiento de las infecciones por hongos) o inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por VIH.
- Fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (medicamentos para la epilepsia).
- Rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol (medicamentos antibióticos y antimicóticos).
- Inhibidor de la 5 alfa reductasa (utilizado para la hiperplasia benigna de próstata).

No tome **Leval®/Leval® 20** simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Toma de Leval®/Leval® 20 con bebidas y alcohol
El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar **Leval®/Leval® 20**, evite el consumo excesivo de alcohol ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie. El jugo de pomelo puede afectar al buen funcionamiento de **Leval®/Leval® 20** y debe tomarse con precaución. Consulte con su médico para mayor información.

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

Embarazo
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No tome Tadalafilo embarazada, a no ser que sea estrictamente necesario y lo haya discutido previamente con su médico.

Lactancia
No tome Tadalafilo si está en período de lactancia ya que se desconoce si este medicamento podría pasar a través de la lecha materna. Pregunte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia.

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

Leval®/Leval® 20 contiene Lactosa:
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Leval®/Leval® 20?

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.

Para tratar la disfunción eréctil:
La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Tadalafilo antes de la actividad sexual. Si el efecto de esta dosis es demasiado débil su médico puede incrementar la dosis a 20 mg (**Leval® 20**). Los comprimidos de **Leval®** se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar **Leval®** con o sin alimentos.
Cuando tome **Leval®** puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado. **Leval®** puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido. Es importante advertirle que **Leval®** no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto, usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.
No debe tomar **Leval®** más de una vez al día.

Para tratar la hipertensión arterial pulmonar:
La dosis habitual de **Leval® 20** es de 2 comprimidos una vez al día (40 mg al día). Usted debe tomar los dos comprimidos al mismo tiempo, uno tras otro. Si usted tiene un problema hepático o renal leve o moderado, su médico puede aconsejarle que tome un solo comprimido de 20 mg por día.

Si toma más Leval®/Leval® 20 del que debe
Si usted toma más dosis de **Leval®/Leval® 20** que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica (ver cuerpo principal del prospecto).

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Leval®/Leval® 20?
Al igual que todos los medicamentos, **Leval®/Leval® 20** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.
Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y consulte con su médico:
- Reacciones alérgicas incluyendo erupciones (poco frecuente).
- Dolor de pecho, consulte con su médico rápidamente y no utilice nitratos (poco frecuente).
- Erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar **Leval®/Leval® 20** (poco frecuente). Si usted sufre este tipo de erección, que puede tener una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- Pérdida de visión repentina (frecuencia rara).

Efectos adversos en disfunción eréctil
Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza, dolor de espalda, dolores musculares, dolor en brazos y piernas, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, e indigestión.
Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- mareo, dolor de estómago, vómitos, reflujo, visión borrosa, dolor de ojos, dificultad para respirar, presencia de sangre en orina, erección prolongada, dificultad para respirar, palpitaciones cardíacas, pulso acelerado, presión arterial alta y presión arterial baja, sangrado nasal, zumbido de oídos, hinchazón de manos, pies o tobillos y sensación de cansancio.
Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- desvanecimiento, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición, urticaria (ronchas rojas en la piel que pican) y sangrado en el pene, presencia de sangre en semen e incremento de la sudoración.
También se han comunicado de forma rara infarto cardíaco y accidente cerebrovascular en hombres que toman Tadalafilo. La mayoría de estos hombres habían tenido algún problema cardiaco 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 Tadaladilo 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 cardiaca súbita.
En hombres mayores de 75 años en tratamiento con Tadalafilo el efecto adverso comunicado con mayor frecuencia fueron los mareos. En hombres mayores de 65 años en tratamiento con Tadalafilo, el efecto adverso comunicado con mayor frecuencia fue diarrea.

Efectos adversos en hipertensión arterial pulmonar
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- dolor de cabeza, enrojecimiento, congestión nasal y de los senos paranasales (nariz tapada), náuseas, indigestión (incluyendo dolor o malestar abdominal), dolores musculares, dolor de espalda y dolor en las extremidades (incluyendo molestias en extremidad).
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- visión borrosa, presión arterial baja, hemorragia nasal, vómitos, aumento o sangrado uterino anormal, hinchazón de la cara, el reflujo ácido, migraña, latido irregular del corazón y desmayos.
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- convulsiones, pérdida de la memoria que pasa, urticaria, sudoración excesiva, sangrado del pene, presencia de sangre en el semen y/o orina, hipertensión arterial, ritmo cardíaco rápido, muerte cardíaca súbita y zumbido en los oídos.

La mayoría, pero no todos los hombres, que informaron frecuencia cardíaca rápida, latido irregular del corazón, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca tenían problemas cardíacos conocidos antes de tomar Tadalafilo. No es posible determinar si estos acontecimientos estuvieron relacionados directamente con Tadalafilo.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si presenta cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
También puede comunicarse con el área de farmacovigilancia de Laboratorio Elea 0800-333-3532. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutierrez" . Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital "Dr. A. Posadas" . Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones. Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas:
Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea **0800-333-3532**.

5. ¿Cómo conservar Leval®/Leval® 20 ?
Conservar a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional
Composición de **Leval®/Leval® 20**
El principio activo es Tadalafilo.

Leval® , Tadalafilo 5 mg: cada comprimido contiene 5 mg de Tadalafilo.
Leval® 20, Tadalafilo 20 mg: cada comprimido contiene 20 mg de Tadalafilo.
El resto de los componentes inactivos o excipientes de **Leval®/Leval® 20** son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.
Este Medicamento es libre de Gluten. Contiene Lactosa.

Lactosa
Leval®/Leval® 20 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.

7. Presentación
Leval®: envases conteniendo 30 comprimidos.
Leval® 20: envases conteniendo 1, 2, 4, 30 y 60 comprimidos.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.080.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Marzo/2022

Sin T.A.C.C.

Elea

Leval®
Tadalafilo 5 mg
Leval® 20
Tadalafilo 20 mg

Comprimidos

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada comprimido de **Leval®** contiene: Tadalafilo 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio.
Cada comprimido de **Leval® 20** contiene: Tadalafilo 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio. **Este medicamento es libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA
Leval®/Leval® 20 pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
Código ATC: G04BE08

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

Leval® 20 está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificada como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. La eficacia se ha establecido en HAP idiopática (HAPI) y en HAP relacionada con la enfermedad vascular del colágeno.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc).
Mecanismo de acción en disfunción eréctil
Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por Tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.
Estudios farmacodinámicos
Los estudios *in vitro* han demostrado que Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo.
El efecto de Tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2 y la PDE4 enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de Tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardiaca. Además, Tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la foto transducción. También Tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.
Eficacia clínica y seguridad
Se realizaron tres ensayos clínicos en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el periodo de respuesta a Tadalafilo. Este medicamento demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad de mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, Tadalafilo mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.
La administración de Tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardiaca.
En un estudio para evaluar los efectos de Tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con baja afinidad de Tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (<0,1%).
Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de Tadaladfilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con Tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.
Se ha evaluado Tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil en diferentes grados de severidad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango de 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población general con disfunción eréctil, el 81% de los pacientes informo que Tadalafilo había mejorado sus erecciones en comparación con un 35% con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban Tadalafilo (86%, 83% y 72% para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45%, 42% y 19% respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales el 75% de las tentativas de coito fueron satisfechas en los pacientes tratados con Tadalafilo en comparación con un 32% con placebo.
En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyo 186 pacientes (142 tratados con Tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la medula espinal, Tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48% en los pacientes tratados con Tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17% en los pacientes del grupo placebo.
En la evaluación de la eficacia de Tadalafilo sobre los signos y síntomas de la HPB se utilizaron escalas validadas que permiten medir la evolución de la gravedad de los síntomas irritativos y obstructivos. Tadalafilo en dosis de 5 mg/día produjo una mejoría estadísticamente significativa de los puntajes en comparación con el placebo, que se mantuvo durante 12 semanas. Tadalafilo en uso diario en concomitancia con finasteride demostró ser efectivo en el tratamiento inicial de los signos y síntomas de HPB en hombres con un volumen prostático mayor a 30 cm3 durante 26 semanas. En el tratamiento de pacientes que presentaban en forma simultánea disfunción eréctil y signos/síntomas de HPB, en dosis de 5 mg/día produjo mejorías significativas en los parámetros de evaluación de la HPB y la disfunción eréctil.

Mecanismo de acción propuesto en Hipertensión 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 la PDE5 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 PDE5 que por PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7 que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. Tadalafilo es >10.000 veces más selectivo por PDE5 que por PDE3, enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. La baja selectividad por PDE3 es de gran importancia dado que esta isoenzima participa en la contractilidad cardíaca. Adicionalmente, Tadalafilo es 700 veces más selectivo por PDE5 que por PDE6, enzima que se encuentra en retina y es la responsable de la fototransducción.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción: Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media ($C_{máx}$) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Tadalafilo después de la administración oral.
Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que **Leval®/Leval® 20** puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.
Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 litros, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.
En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005% de la dosis administrada.
Biotransformación: Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoformas 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se esperaba que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolismo observadas.
Eliminación: el aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).
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. 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.
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.

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

Insuficiencia renal
En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de Tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a Tadalafilo (área bajo la curva - ABC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis, la $C_{máx}$ 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.

Influencia hepática
La exposición a Tadalafilo (área bajo la curva- ABC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse **Leval®** o **Leval® 20** en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos de la administración de dosis superiores a 10 mg de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Farmacocinética según población específica con hipertensión pulmonar
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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología Leval®
Hombres adultos
Disfunción eréctil: en general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos. En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg (**Leval® 20**). Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.
La frecuencia máxima de dosificación es de una vez al día.
10 y 20 mg de Tadalafilo se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. Se demostró que Tadalafilo utilizado según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de su administración.
En pacientes que prevean el uso frecuente de **Leval®** (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.
Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.
Hiperplasia prostática benigna: la dosis recomendada de **Leval®** es de 5 mg una vez al día, ingerido aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando **Leval®** se inicia junto con finasteride, la dosis recomendada es de 5 mg/día administrada aproximadamente a la misma hora durante 26 semanas. *Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna:* la dosis recomendada de **Leval®** para su uso diario en el tratamiento simultáneo de la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg/día ingerido a la misma hora todos los días, independiente del momento de la actividad sexual.

Poblaciones especiales
Hombres de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.
Hombres con insuficiencia renal
La dosis recomendada de **Leval®** es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos.
Hombres con insuficiencia hepática
La dosis recomendada de **Leval®** es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de **Leval®** en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de Tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.
Hombres diabéticos
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.
Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para **Leval®** en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Posología Leval® 20
La dosis sugerida para el tratamiento de la hipertensión pulmonar es de 40 mg al día (2 comprimidos de **Leval® 20** diarios, en única toma). No se recomienda dividir la dosis durante el día.

Poblaciones especiales
Edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente, se puede considerar aumentar la dosis a 40 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal severa o sometidos a hemodiálisis: véase PRECAUCIONES.
Insuficiencia hepática
La dosis recomendada de **Leval® 20** es de 1 comprimido una vez al día (20 mg diarios). En pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh grado C), véase PRECAUCIONES.
Población pediátrica: véase precauciones.
Uso concomitante con ritonavir:
- Administración de Tadalafilo en pacientes tratados con ritonavir: la dosis inicial recomendada es 20 mg una vez al día. Se podrá aumentar la dosis a 40 mg una vez al 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 un comprimido de **Leval® 20** (Tadalafilo 20 mg una vez al día). Posteriormente, y según la tolerabilidad del paciente, se podrá aumentar la dosis de Tadalafilo a dos comprimidos de **Leval® 20** una vez al día (40 mg diarios).

CONTRAINDICACIONES
• Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
• Durante los ensayos clínicos, se observó que Tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos de Tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin mono fosfato cíclico (GMPc). Por ello, **Leval®/Leval® 20** está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.
• 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.
En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de Tadalafilo está contraindicado en:
• pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
• pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
• pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
• pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), o hipertensión no controlada,
• pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.
• Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5.
• Administración conjunta con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
Úsese solo por indicación y vigilancia médica.
Antes de iniciar el tratamiento con Leval®/Leval® 20
Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna para determinar las potenciales causas subyacentes.
Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver Propiedades Farmacodinámicas) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver Contraindicaciones).
La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si ***Leval®/Leval® 20*** es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.
Antes de iniciar el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Tener en cuenta que el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna pueden coexistir.
Cardiovascular
Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardiaca 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 Tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.
En pacientes que están tomando alfa bloqueantes, la administración concomitante de Tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. 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 Tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente (ver Contraindicaciones).
Insuficiencia hepática
Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse **Leval®/Leval® 20** este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.
Insuficiencia renal
Debido al aumento en la exposición a Tadalafilo (ABC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de Tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.
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 perdida permanente de la potencia.
Leval®/Leval® 20 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).
Disminución o pérdida súbita de audición
Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de Tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición), se debe informar a los pacientes que dejen de tomar Tadalafilo y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

PRECAUCIONES
Uso con inhibidores del CYP3A4
Debe tenerse precaución cuando se prescriba **Leval®/Leval® 20** a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultanea aumenta la exposición a Tadalafilo.
Leval®/Leval® 20 y otros tratamientos para la disfunción eréctil
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de **Leval®/Leval® 20** con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Tadalafilo en dichas combinaciones.
Prostaciclina y sus análogos
La eficacia y seguridad de Tadalafilo coadministrado con prostaciclina o sus análogos no se ha estudiado en estudios clínicos controlados en pacientes con hipertensión pulmonar. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de coadministración.
Bosentan
La eficacia de Tadalafilo en pacientes con hipertensión pulmonar que ya están en tratamiento con bosentan no ha sido demostrada de manera concluyente.
Lactosa
Leval®/Leval® 20 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
Embarazo
Los datos relativos al uso de Tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tadalafilo durante el embarazo.
Lactancia
Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Tadalafilo no debe utilizarse durante la lactancia.
Fertilidad
Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas
La influencia de **Leval®/Leval® 20** 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 **Leval®/Leval® 20**, antes de conducir o utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.
No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de Tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/Kg/día. El área bajo la curva (ABC) para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el área bajo la curva (ABC) humana para una dosis de 20 mg.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCCIÓN

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

Efectos de otras sustancias sobre el Tadalafilo

Inhibidores de la citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 10 mg se duplico y la Cmax aumento en un 15% en relación con los valores del área bajo la curva (ABC) y $C_{máx}$ para Tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg de Ketoconazol se produjo un aumento de 4 veces en la exposición (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 20 mg, y de un 22% en la $C_{máx}$. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhiben las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYPC19 y CYP2D6, duplicó la exposición, (área bajo la curva ABC) a Tadalafilo 20 mg sin que hubiera modificaciones en la $C_{máx}$. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como el saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y jugo de pomelo, deben administrarse con precaución, ya que podría esperarse que se incrementen las concentraciones plasmáticas de Tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas podrían verse aumentadas.

Transportadores

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

Los sustratos de glicoproteína P (por ejemplo digoxina)

Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la digoxina.

Inductores del Citocromo P450

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

Los antagonistas del receptor de la endotelina-1 (por ejemplo bosentan)

El bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujeron la exposición sistémica de Tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y $C_{máx}$ en un 27% administración. La eficacia de Tadalafilo en pacientes que ya están en tratamiento con bosentan no ha sido demostrada de manera concluyente. Tadalafilo no afectó la exposición (ABC y $C_{máx}$) de bosentan o sus metabolitos.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Tadalafilo y otros antagonistas del receptor de endotelina-1.

Efecto del Tadalafilo sobre fármacos

Nitratos

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

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de Doxazosina (4 y 8 mg diarios) y Tadalafilo (dosis diarias de 5 y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12hs y puede ser para aumentar el efecto sintomático, incluyendo la aparición de sincopes. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación.

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

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

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

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

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HPB (hiperplasia prostática benigna), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando Tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de Tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos de CYP1A2

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró Tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa), no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico, fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

Etinilestradiol y terbutalina

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

Alcohol

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

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

Medicamentos metabolizados por el Citocromo P450

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

Sustratos del CYP2C9

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

Aspirina

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

Medicamentos antidiabéticos

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 8022pacientes tratados con Tadalafilo y 4422 tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de la próstata.

Frecuencia establecida:
Muy frecuente Mayor o igual a 1/10
Frecuente Mayor o igual a 1/100 a < 1/10
Poco Frecuente Mayor o igual a 1/1.000 a < 1/100
Raras Mayor o igual a 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras < 1/10.000

Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos sistema inmunológico			
		Reacciones hipersensibilidad	Angioedema (2)
Trastornos oculares			
		Visión borrosa, sensación descripta como dolor de ojos	Defectos del campo visual, edema palpebral, hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (2), Obstrucción arterial retiniana. (2)
Trastornos sistema Nervioso			
	Cefalea	Mareo	ACV (accidente cerebrovascular) (1) incluyendo acontecimiento hemorrágico, síncope, accidente isquémico transitorio (1), migraña (2), convulsiones(2) y Amnesia transitoria
Trastornos del oído y laberinto			
			Sordera súbita (2)
Trastornos cardiacos			
		Taquicardia y palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable (2), arritmia ventricular (2)
Trastornos vasculares			
	Rubor	Hipotensión(3), Hipertensión	
Trastornos respiratorios y torácicos			
	Congestión nasal	Disnea y epistaxis	
Trastornos gastrointestinales			
	Dispepsia, reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal, vómitos, naúseas, reflujo gastroesofágico	
Trastornos de piel y tejido celular			
		Rash, hiperhidrosis, sudoración	Urticaria, síndrome de Stevens-Johnson (2), dermatitis exfoliativa(2). Hiperhidrosis
Trastornos músculo esqueléticos			
	Dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			
		hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
		Erección prolongada, Priapismo (3)	Priapismo, hemorragia del pene, hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Dolor torácico(1) Edema periférico Fatiga	Edema facial(2), muerte cardíaca súbita (1 y2)

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular.
(2) Solo observadas postcomercialización, no durante los ensayos clínicos con placebo.
(3) Se notificó en pacientes que ya estaban tomando Antihipertensivos.

Resumen del perfil de seguridad de Tadalafilo para Hipertensión arterial pulmonar

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes en el brazo de tratamiento de Tadalafilo 40 mg, fueron dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

En el estudio pivotal controlado con placebo de Tadalafilo para el tratamiento de la HAP, un total de 323 pacientes fueron tratados con Tadalafilo en dosis que van de 2,5 mg a 40 mg una vez al día y 82 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia general de interrupción debido a eventos adversos fue baja (Tadalafilo 11%, placebo 16%). Trescientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Las dosis estudiadas fueron 20 mg y 40 mg una vez al día.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con Tadalafilo. También se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido reportadas en estudios clínicos y / o post comercialización con Tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. A estos eventos se les ha asignado una frecuencia de "No se sabe", ya que la frecuencia en pacientes con HAP no se puede estimar a partir de los datos disponibles o se les asignó una frecuencia basada en los datos del estudio clínico del estudio pivotal controlado con placebo de Tadalafilo.

Frecuencia establecida: Muy frecuente, (≥1/10), Frecuente (≥1 / 100 a <1/10), poco frecuente (≥1 / 1.000 a <1/100), raro (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000) , muy raros (<1 / 10.000) y desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Desconocida
Trastornos sistema inmunológico				
	Reacciones hipersensibilidad (5)			Angioedema (2)
Trastornos oculares				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arteritica(2), Obstrucción arterial retiniana(2), defectos del campo visual
Trastornos sistema nervioso				
Dolor de cabeza (6)	Síncope, Migraña (5)	Convulsiones, Amnesia transitoria (5)		ACV (accidente cerebrovascular) (2) incluyendo acontecimientos hemorrágicos
Trastornos del oído y laberinto				
		Acufenos		Sordera súbita
Trastornos cardiacos				
	Palpitaciones (2,5)	Muerte cardíaca (2, 5) Taquicardia (2,5)		Angina de pecho inestable, arritmia ventricular, infarto de miocardio (2)
Trastornos vasculares				
Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión sinusal y rinitis	Epistaxis			
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas, dispepsia (incluyendo dolor abdominal/disconfort (3)	Vómitos reflujo gastroesofágico			
Trastornos de piel y tejido celular				
	Rash	Urticaria (5) hiperhidrosis, sudoración (5)		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa
Trastornos músculo esqueléticos				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades				
Trastornos renales y urinarios				
		Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Aumento del sangrado uterino (4)	Priapismo (5), hemorragia peneana, hematospermia		Erecciones prolongadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Edema facial y dolor torácico (2)			

(1) Eventos no reportados en los estudios de registro y no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de la post-comercialización o los datos del estudio clínico del uso de Tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.
(2) La mayoría de los pacientes que han reportado estos eventos tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.
(3) Los términos MedDRA actuales incluyen molestias abdominales, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar estomacal.
(4) Término clínico no-MedDRA para incluir informes de condiciones anormales/excesivas de sangrado menstrual tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia o hemorragia vaginal.
(5) Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de los datos post-comercialización o estudio clínico del uso de Tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; Y además, las estimaciones de frecuencia se basan en sólo 1 o 2 pacientes experimentando la reacción adversa en el estudio pivotal placebo-controlado de Tadalafilo.
(6) La cefalea fue la reacción adversa más frecuente. Puede haber dolor de cabeza al comienzo del tratamiento; Y disminuye con el tiempo incluso si el tratamiento se continúa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con Tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron Tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, son limitados. En ensayos clínicos con Tadalafilo usado bajo demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se informó que la presencia de diarrea era más frecuente en pacientes mayores de 65 años de edad. En ensayos clínicos con Tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutierrez". Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital "Dr. A. Posadas". Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones. Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas:
Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea **0800-333-3532.**

PRESENTACIONES

Leval®: envases conteniendo 30 comprimidos.
Leval® 20: envases conteniendo 1, 2, 4, 30 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

INFORMACION ADICIONAL
Lactosa
Leval®/Leval® 20 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.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la pagina web de la ANMAT: http: // www.anmat.gov.ar/farmacovigilacia/Notificar.asp o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234".

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.080.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Marzo/2022

509213-00 1-ep-ep

Sin T.A.C.C.

Elea