

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SILAMAN® 20,0 mg (Tadalafil)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	20,0 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster OPA-AL-PVC/AL con 2 comprimidos recubiertos. Estuche por 1 blíster OPA-AL-PVC/AL con 4 comprimidos recubiertos.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA “ACADEMPHARM”, Minks, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA “ACADEMPHARM”, Minks, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	050-25D3
Fecha de Inscripción:	11 de abril de 2025
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Tadalafil	20,0 mg
Lactosa monohidratada	231,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.
El medicamento es eficaz en presencia de estimulación sexual.
Tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna en hombres adultos (dosis 5 mg).
SilaMAN no está indicado para su uso en mujeres.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
El tadalafil tiene la capacidad de potenciar el efecto hipotensor de los nitratos. Se cree que esto es una consecuencia de los efectos combinados de los nitratos y el tadalafil en la vía NO/cGMP. Por lo tanto, el uso de tadalafil está contraindicado en pacientes que usan nitratos orgánicos en cualquier forma de dosificación;

El tadalafilo no debe usarse en hombres con enfermedades cardíacas en los que no se recomienda la actividad sexual. Los médicos deben considerar el riesgo potencial de complicaciones de la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular*;

El tadalafilo está contraindicado en pacientes que han perdido la visión de un ojo debido a una neuropatía óptica isquémica anterior no arterial (NAPION), independientemente de la asociación con inhibidores de la PDE5.

El uso concomitante de inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, con estimulantes de la guanilato ciclasa como el riociguat está contraindicado debido al riesgo de hipotensión sintomática.

*El tadalafilo está contraindicado en los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular:

Pacientes dentro de los 90 días posteriores al infarto de miocardio.

Pacientes con angina de pecho inestable o angina de pecho que ocurre durante las relaciones sexuales.

Pacientes con insuficiencia cardíaca de clase 2 o superior de la NYHA que se haya desarrollado en los últimos 6 meses.

Pacientes con arritmia no controlada, hipotensión (<90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada.

Pacientes con un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento

Se deben realizar una anamnesis y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o HPB e identificar las posibles causas subyacentes antes de decidir si continuar con el tratamiento.

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, se debe tener en cuenta la salud cardiovascular de los pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo asociado a la actividad sexual. El tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden provocar una ligera disminución del tránsito de la presión arterial y, por lo tanto, potenciar el efecto hipotensor de los nitratos.

Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para detectar enfermedades cardiovasculares y descartar la presencia de carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento para la HPB.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la identificación de las posibles causas subyacentes y la identificación de un curso de tratamiento adecuado después de una evaluación médica adecuada. No se sabe si el tadalafilo es eficaz en pacientes que se han sometido a cirugía pélvica o a prostatectomía radical que no preserva los nervios.

Sistema cardiovascular

Se han reportado casos de eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, muerte coronaria súbita, angina inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia, tanto en estudios clínicos como posteriores a la comercialización. La mayoría de los pacientes que han sido notificados con estos eventos tienen antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible establecer con certeza si estos eventos están directamente relacionados con factores de riesgo, con el uso de tadalafilo o con una combinación de estos o cualquier otro factor.

En pacientes que toman bloqueadores alfa1-adrenérgicos, la administración concomitante de SilaMAN puede en algunos casos provocar hipotensión sintomática. No se recomienda tomar tadalafilo en combinación con doxazosina.

En pacientes que reciben concomitantemente fármacos antihipertensivos, el tadalafilo puede causar una disminución de la presión arterial. Al iniciar el tratamiento diario con tadalafilo, se deben considerar los aspectos clínicos relevantes del posible ajuste de la dosis del tratamiento antihipertensivo.

Órganos de la visión

Ha habido informes de casos de NAPION y discapacidades visuales asociadas con tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. En caso de pérdida repentina de la visión, se debe aconsejar a los pacientes que suspendan el tratamiento con tadalafilo y busquen atención médica inmediata.

Pérdida auditiva disminuida o súbita

Se han reportado casos de pérdida auditiva disminuida o repentina con tadalafilo. Aunque estos pacientes tenían otros factores de riesgo (edad, diabetes mellitus, hipertensión y antecedentes de pérdida de audición), se les debe aconsejar que suspendan el tratamiento con tadalafilo y que proporcionen un seguimiento médico adecuado para la pérdida o pérdida de audición.

Deterioro de la función renal y hepática

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), la experiencia clínica limitada y el fracaso de la hemodiálisis, no se recomienda la administración diaria de SilaMAN en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los datos clínicos sobre la seguridad de una dosis única de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) son limitados. La administración diaria de tadalafilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Al recetar tadalafilo a estos pacientes, el médico debe evaluar cuidadosamente el perfil individual de beneficio/riesgo de la terapia.

Priapismo y deformidad anatómica del pene

Los pacientes deben ser informados de la necesidad de buscar atención médica inmediata en caso de erección que dure 4 horas o más. El tratamiento inoportuno del priapismo provoca daños en los tejidos del pene, como resultado de lo cual puede producirse una impotencia irreversible.

SilaMAN debe usarse con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene (curvatura angular, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con predisposición al priapismo (anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

Se debe tener precaución al administrar SilaMAN a pacientes que están siendo tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicina), ya que se ha observado un aumento en la exposición a tadalafilo (AUC) cuando se administra conjuntamente con tadalafilo.

Uso concomitante con otros fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la combinación de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil. Se debe aconsejar al paciente que no tome SilaMAN en tales combinaciones.

Información especial sobre excipientes

SilaMAN contiene lactosa. SilaMAN no debe tomarse en pacientes con enfermedades hereditarias raras de intolerancia a la lactosa, síndrome de deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en pacientes que toman tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil o HBP son dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, cuya incidencia aumenta con el aumento de las dosis. durante los primeros 10-30 días después del inicio del tratamiento.

La información sobre las reacciones adversas se presenta de acuerdo con la clasificación del sistema-órgano y la frecuencia de aparición. Categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ pero $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ pero $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ pero $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (sobre la base de los datos disponibles, no se puede determinar la frecuencia de aparición).

Las siguientes reacciones adversas son posibles al usar tadalafilo:

Trastornos del sistema inmunitario:

Poco frecuentes – reacciones de hipersensibilidad;

Raros – angioedema².

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: dolor de cabeza;

Poco frecuentes: mareos;

Raros: accidente cerebrovascular¹ (incluidos eventos hemorrágicos), síncope, ataques isquémicos transitorios¹, migraña², convulsiones², amnesia transitoria.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa, dolor en el globo ocular;

Raros: defectos del campo visual, edema palpebral, hiperemia conjuntival, neuropatía óptica isquémica anterior no arterial (NAPION)², oclusión de la vena retiniana².

Trastornos de la audición y del laberinto:

Poco frecuentes: zumbido en los oídos;

Raros: pérdida auditiva súbita.

Trastornos cardíacos¹:

Poco frecuentes: taquicardia, palpitaciones;

Raros: infarto de miocardio, angina inestable², arritmia ventricular².

Trastornos vasculares:

Frecuentes: enrojecimiento de la cara;

Poco frecuentes: hipotensión³, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: congestión nasal;

Poco frecuentes: disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia;

Poco frecuentes: dolor abdominal, vómitos, náuseas, reflujo gastroesofágico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes – erupción cutánea;

Raros – urticaria, síndrome de Stevens-Johnson², dermatitis exfoliativa², hiperhidrosis (sudoración excesiva).

Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y del tracto urinario:

Poco frecuentes – hematuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria:

Poco frecuentes: erección prologada;

Raros: priapismo, sangrado del pene, hemoespermia.

Anomalías generales y reacciones en el lugar de la inyección: poco frecuentes: dolor torácico¹, edema periférico, fatiga; raras: edema facial², muerte coronaria súbita^{1,2}.

¹ – La mayoría de los pacientes que experimentaron tales reacciones adversas tenían factores de riesgo cardiovascular;

² – Las reacciones adversas identificadas durante los estudios posteriores a la comercialización no se observaron durante los ensayos clínicos controlados con placebo;

³ – Se ha notificado con mayor frecuencia en caso de coadministración de tadalafilo con fármacos antihipertensivos.

Descripción de las reacciones adversas individuales

Se ha informado de una prevalencia ligeramente mayor de anomalías del ECG, principalmente bradicardia sinusal, en los pacientes que recibieron tadalafilo una vez al día en comparación con los pacientes que tomaron placebo. La mayoría de estas anomalías del ECG no se asociaron con reacciones adversas.

Grupos de pacientes seleccionados

Los datos sobre el uso de tadalafilo en pacientes mayores de 65 años en ensayos clínicos para el tratamiento de la disfunción eréctil o el tratamiento de la HPB son limitados. En los

ensayos clínicos de tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil, el desarrollo de diarrea se notificó con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En los ensayos clínicos de 5 mg de tadalafilo una vez al día para el tratamiento de la HPB, se notificó con mayor frecuencia el desarrollo de mareos y diarrea en pacientes mayores de 75 años.

Posología y modo de administración:

Los comprimidos se toman por vía oral independientemente de la ingesta de alimentos.

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos

La dosis recomendada es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista, independientemente de las comidas. En pacientes en los que 10 mg de tadalafilo no tiene un efecto adecuado, se puede utilizar una dosis de 20 mg.

El medicamento debe tomarse al menos 30 minutos antes de la actividad sexual prevista. La frecuencia máxima recomendada de administración es una vez al día.

Los medicamentos de tadalafilo 10 mg y 20 mg se recetan para su uso antes de la actividad sexual prevista y no se recomiendan para su uso diario continuo.

En los pacientes que planean el uso frecuente de tadalafilo (al menos 2 veces por semana), puede ser apropiado un régimen diario de dosis bajas de tadalafilo en función de la elección del paciente y la decisión del médico.

Para uso diario, la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora. La dosis puede reducirse a 2,5 mg una vez al día dependiendo de la tolerancia individual.

La idoneidad del uso diario prolongado debe reevaluarse periódicamente.

Tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en hombres adultos

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Para los hombres adultos con HPB y disfunción eréctil, la dosis recomendada también es de 5 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora. Los pacientes que no toleran el tratamiento con HPB con tadalafilo 5 mg deben considerar una terapia alternativa, ya que no se ha demostrado la eficacia del tratamiento para la HPB con tadalafilo 2,5 mg.

Grupos de pacientes seleccionados

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro de la función renal

Hombres adultos con disfunción eréctil. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg.

No se recomienda el uso diario de tadalafilo en una dosis de 2,5 mg o 5 mg para el tratamiento de la HPB o la disfunción eréctil en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con deterioro de la función hepática

Para el tratamiento de la disfunción eréctil, la dosis recomendada del medicamento es de 10 mg antes de la actividad sexual prevista, independientemente de las comidas. Dado que los datos de seguridad sobre la prescripción del fármaco a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) son limitados, el médico debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo al prescribir SilaMAN a los pacientes de este grupo. No hay datos sobre el uso del fármaco a una dosis superior a 10 mg en pacientes con deterioro de la función hepática.

El uso diario para el tratamiento de la HPB o la disfunción eréctil no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función hepática, por lo que el médico debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de tomar el medicamento al recetar SilaMAN.

Hombres con diabetes mellitus

No es necesario ajustar la dosis.

Niños

El medicamento no está indicado para su uso en niños.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se han realizado estudios de interacción farmacológica para dosis de 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo, como se indica a continuación. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con dosis altas de tadalafilo si se ha observado una interacción con tadalafilo 10 mg.

Efecto de otros fármacos sobre el tadalafilo

Inhibidores del citocromo CYP450

El tadalafilo es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A4. Un inhibidor selectivo del CYP3A4, el ketoconazol (200 mg diarios), aumentó la exposición (AUC) al tadalafilo (10 mg) en 2 veces y la C_{max} en un 15% en relación con los valores de AUC y C_{max} para el tadalafilo solo. El ketoconazol (400 mg/día) aumentó el AUC del tadalafilo (20 mg) en 4 veces y la C_{max} en un 22%. El ritonavir, un inhibidor de la proteasa (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumenta el AUC de tadalafilo en 2 veces sin cambiar el C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, se puede suponer que cuando se utilizan concomitantemente, otros inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, así como otros inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el itraconazol y el zumo de pomelo, aumentan la concentración de tadalafilo en plasma, por lo que deben usarse con precaución. Como resultado, la frecuencia de las reacciones adversas puede aumentar.

Transportadores

Se desconoce el efecto de los transportadores, por ejemplo, las glicoproteínas P, en la distribución de tadalafilo. Por lo tanto, existe la posibilidad de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Citocromo inductor CYP450

Un inductor selectivo del CYP3A4, la rifampicina, redujo el AUC de tadalafilo en un 88% en relación con el AUC de tadalafilo solo (10 mg). Se puede suponer que esta reducción de la exposición conducirá a una disminución de la eficacia del tadalafilo. El uso concomitante de otros inductores del CYP3A4 como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina también puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efecto del tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

En estudios clínicos, el tadalafilo (5 mg, 10 mg, 20 mg) ha demostrado la capacidad de mejorar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, el uso de tadalafilo en pacientes que son tratados con nitratos orgánicos en cualquier forma está contraindicado. Los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron 20 mg de tadalafilo y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual diariamente en diferentes momentos durante 7 días mostraron que la interacción duró más de 24 horas y fue indetectable 48 horas después de la última dosis de tadalafilo. Si los nitratos son médicamente necesarios para un paciente al que se le receta tadalafilo en cualquier dosis (2,5-20 mg) para una afección potencialmente mortal, entonces deben pasar al menos 48 horas después de la última dosis de SilaMAN antes de usar las preparaciones de nitrato. En tal caso, el uso de nitratos debe realizarse bajo supervisión médica con un seguimiento adecuado de los parámetros hemodinámicos.

Antihipertensivos (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio)

Durante la administración conjunta de tadalafilo (a una dosis de 5 mg diarios o como dosis única de 20 mg) con el bloqueador de los receptores alfa-adrenérgicos doxazosina (4-8 mg al día), se observó un aumento significativo del efecto hipotensor de este último. Este efecto dura hasta 12 horas y puede manifestarse en síntomas individuales, incluido el desmayo. No se recomienda el uso de esta combinación de medicamentos.

En estudios de interacción con un número limitado de voluntarios sanos, no se informaron los efectos anteriores cuando se administraron conjuntamente con alfuzosina o tamsulosina. Se debe tener precaución al recetar tadalafilo a pacientes que están siendo tratados con bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos, especialmente los ancianos. El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima y la dosis debe aumentarse gradualmente.

Los estudios farmacodinámicos clínicos han investigado el potencial del tadalafilo para mejorar los efectos hipotensores de los agentes antihipertensivos. Se investigaron las principales clases de agentes antihipertensivos: bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la ECA (enalapril), bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (solos o en combinación con diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos y/o bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos). El tadalafilo (10 mg, excepto en los estudios de interacción con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y amlodipino, en los que se estudió el efecto de la dosis de 20 mg) no mostró interacciones significativas con las clases de fármacos mencionadas. Otro estudio de farmacología clínica investigó el uso concomitante de tadalafilo (20 mg) en combinación con varias (hasta cuatro) clases de agentes antihipertensivos. En los pacientes que tomaron múltiples fármacos antihipertensivos, los cambios en la presión arterial dependieron del nivel de control de la presión arterial. Por lo tanto, en los pacientes con presión arterial bien controlada, la disminución de la presión arterial fue insignificante y consistente con la de los voluntarios sanos. Los pacientes cuya presión arterial no fue monitorizada experimentaron una mayor disminución de la presión arterial, aunque en la mayoría de los pacientes la disminución de la presión arterial no se acompañó de síntomas hipotensores. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, el uso de tadalafilo 20 mg puede dar lugar a una disminución de la presión arterial, que (excepto en el caso de uso concomitante con bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos) es menor y clínicamente insignificante. El análisis de los datos del ensayo clínico de fase III no reveló diferencias en las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes tratados con tadalafilo con fármacos antihipertensivos concomitantes y tratados con tadalafilo solo. A pesar de esto, es necesario informar a los pacientes que están tomando medicamentos antihipertensivos sobre una posible disminución de la presión arterial.

Riociguat

Los datos preclínicos mostraron una reducción adicional de la presión arterial sistémica con la combinación de inhibidores de la PDE5 y riociguat. En ensayos clínicos, riociguat mejoró el efecto hipotensor de los inhibidores de la PDE5. No hubo ningún efecto clínico beneficioso de esta combinación en la población del estudio. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, está contraindicado.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó el uso combinado de 5 mg de tadalafilo con 5 mg de finasterida y placebo con 5 mg de finasterida para el alivio de los síntomas de la HPB, no se identificaron nuevas reacciones adversas. Sin embargo, dado que no se ha realizado ningún estudio formal de interacción farmacológica que evalúe el efecto mutuo de tadalafilo y un inhibidor de la 5-alfa reductasa, se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente tadalafilo y un inhibidor de la 5-alfa reductasa.

Sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, no se observó ninguna interacción farmacocinética con tadalafilo (10 mg) con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa). El único efecto farmacodinámico fue un ligero aumento de la frecuencia cardíaca (3,5 latidos por minuto). A pesar de la insignificancia de este efecto y de la falta de significación clínica, es necesario considerar la posibilidad de su aparición cuando se utilizan conjuntamente tadalafilo y teofilina.

Etinilestradiol y terbutalina

El tadalafilo provoca un aumento de la biodisponibilidad oral del etinilestradiol. Se puede esperar un aumento similar en la biodisponibilidad con la administración oral de terbutalina, pero no se han establecido efectos clínicos.

Alcohol

La administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg) no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etanol (concentración sanguínea máxima media, 0,08%). Tampoco hubo cambios en las concentraciones de tadalafilo durante las siguientes tres horas después

de la ingesta concomitante de alcohol con tadalafilo. El alcohol se tomó de tal manera que se asegurara el máximo nivel de su absorción (abstinencia de comer por la noche la noche anterior y durante 2 horas después de beber alcohol). El tadalafilo (20 mg) no dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial con la ingesta de alcohol (0,7 g/kg, equivalente a aproximadamente 180 ml de alcohol al 40% para un hombre que pesaba 80 kg), pero se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática en algunos pacientes. La ingesta de tadalafilo en el contexto de dosis bajas de alcohol (0,6 g/kg) no causó hipotensión arterial, y se observaron mareos con la misma frecuencia que cuando se tomaba alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no mejoró con el uso concomitante de tadalafilo (10 mg).

Fármacos metabolizados por el citocromo P-450

No se espera que el tadalafilo cause inhibición clínicamente relevante o inducción del aclaramiento de fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. En estudios clínicos, no se ha demostrado que el tadalafilo inhiba o induzca las isoformas del CYP450, incluidos el CYP3A4, el CYP1A2, el CYP2D6, el CYP2E1, el CYP2C9 y el CYP2C19.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej., R-warfarina)

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición (AUC) de S-warfarina o R-warfarina (sustratos del CYP2C9) y no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Aspirina

El tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico.

Medicamentos antidiabéticos

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

Uso en Embarazo y lactancia:

SilaMAN no está indicado para su uso en mujeres.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El poder de MEN tiene poco efecto sobre la capacidad de operar máquinas y mecanismos. Aunque la frecuencia de los informes de mareos fue similar en los ensayos clínicos con placebo y tadalafilo, los pacientes deben ser conscientes de cómo se ven afectados por SilaMAN antes de conducir u operar maquinaria y participar en otras actividades potencialmente peligrosas que requieren una mayor concentración y reacciones psicomotoras rápidas.

Sobredosis:

Con una dosis única de tadalafilo de hasta 500 mg en voluntarios sanos y con dosis múltiples de hasta 100 mg/día en pacientes, los efectos indeseables fueron los mismos que con dosis más bajas.

En caso de sobredosis, se debe llevar a cabo un tratamiento sintomático estándar. Con la hemodiálisis, el tadalafilo se excreta ligeramente.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: G04BE08

Grupo farmacoterapéutico: G: Sistema Genitourinario y Hormonas sexuales, G04: Productos de uso urológico, G04B: Otros Productos de uso urológico, incl. Antiespasmódicos, G04BE: Drogas usadas en disfunción eréctil.

Mecanismo de acción. El tadalafilo es un inhibidor selectivo reversible de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). Cuando la excitación

sexual desencadena una liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por el tadalafilo conduce a un aumento de la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso del pene. La consecuencia de esto es la relajación de los músculos lisos y el flujo sanguíneo a los tejidos del pene, lo que provoca una erección. El tadalafilo no tiene ningún efecto en el tratamiento de la disfunción eréctil en ausencia de excitación sexual.

En el músculo liso de la próstata, la vejiga y los vasos sanguíneos, la inhibición de la PDE5 tiene un efecto similar sobre las concentraciones de cGMP que en el cuerpo cavernoso del pene. Como resultado, el músculo liso de los vasos se relaja, lo que conduce a un aumento de la perfusión sanguínea y, como resultado, a una disminución de la gravedad de los síntomas de la HPB. La inhibición de la actividad aferente de los nervios de la vejiga y la relajación del músculo liso de la glándula prostática y la vejiga pueden aumentar aún más los efectos vasculares.

Efectos farmacodinámicos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, en el músculo liso de los vasos sanguíneos y los órganos internos, las plaquetas, los riñones, los pulmones y el cerebelo. Entre todas las fosfodiesterasas, el tadalafilo tiene el efecto más pronunciado sobre la PDE5. El efecto del tadalafilo sobre la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que sobre la PDE1. PDE-2, PDE-3 y PDE-4 (enzimas que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado y otros órganos). La selectividad del tadalafilo para la PDE5 en comparación con la PDE3 es de particular importancia porque la PDE3 es una enzima que regula la contractilidad miocárdica. Además, el efecto del tadalafilo sobre la PDE5 es aproximadamente 700 veces mayor que sobre la PDE6 (una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción). El tadalafilo también es más de 10.000 veces más activo contra la PDE5 que contra la PDE7 a la PDE10.

Eficacia clínica y seguridad.

El tadalafilo en voluntarios sanos no causó un cambio significativo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino en comparación con placebo (disminución máxima media de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente) y de pie (disminución máxima media de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente). El tadalafilo no causa un cambio significativo en la frecuencia cardíaca.

En un estudio que evaluó los efectos del tadalafilo en la visión, no se encontraron anomalías en la percepción del color (azul/verde) (azul/verde) utilizando la prueba de 100 tonos de color de Farnsworth-Munsell, lo que se explica por la menor afinidad del tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. En todos los ensayos clínicos, los informes de deterioro de la visión del color fueron raros (<0,1%).

Para evaluar el efecto potencial del tadalafilo sobre la espermatogénesis, se realizaron tres estudios en hombres con 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) al día. En dos de estos estudios, hubo una disminución en el recuento y la concentración de espermatozoides, cuya importancia clínica es poco probable. Estos efectos no se acompañaron de cambios en otros parámetros como la motilidad, la morfología y los niveles de hormona folículo estimulante (FSH).

Impotencia. Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos con 1054 pacientes para evaluar el período de respuesta a demanda de tadalafilo. El tadalafilo demostró mejoras estadísticamente significativas en la función eréctil, la capacidad de tener relaciones sexuales hasta 36 horas después de la administración y la capacidad de los pacientes para lograr y mantener una erección para las relaciones sexuales tan pronto como 16 minutos después de tadalafilo en comparación con el placebo.

En un estudio de 12 semanas en pacientes (n = 186) con disfunción eréctil secundaria a una lesión de la médula espinal, tadalafil 10 mg o 20 mg (dosis no estricta, a demanda) mejoró significativamente la función eréctil en comparación con el placebo.

Para evaluar el tadalafilo diario en dosis de 2,5, 5 y 10 mg, se realizaron 3 estudios clínicos en 853 pacientes que demostraron la eficacia del tadalafilo en comparación con el placebo. Los estudios incluyeron pacientes de diferentes edades (entre 21 y 82 años) y grupos étnicos con disfunción eréctil de diversa gravedad (leve, moderada, grave) y etiología. Uno

de estos estudios involucró a pacientes que desarrollaron disfunción eréctil en el contexto de la diabetes mellitus.

Hiperplasia prostática benigna. El tadalafilo se evaluó en 4 ensayos clínicos de 12 semanas de duración en pacientes con síntomas de HBP (n = 1500). En los 4 estudios, 1 semana después del inicio de 5 mg de tadalafilo, hubo una mejoría en el resultado general de la Escala Internacional de Síntomas de la Enfermedad Prostática. Además, estos estudios evaluaron mejoras en la función eréctil, así como una reducción en los síntomas de HPB en pacientes con ambas afecciones mientras tomaban tadalafilo. La continuación del efecto se evaluó en una parte adicional de uno de los estudios abiertos, que mostraron que la mejoría en el resultado general de la Escala Internacional de Síntomas de la Enfermedad de la Próstata, observada a las 12 semanas después del inicio del tratamiento, se mantuvo hasta 1 año adicional con 5 mg de tadalafilo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

El tadalafilo se absorbe rápidamente después de la ingestión. La concentración plasmática máxima media ($C_{máx.}$) se alcanza una media de 2 horas después de la administración oral. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral. La velocidad y el grado de absorción de tadalafilo son independientes de la ingestión, por lo que SilaMAN puede tomarse con o sin tener en cuenta las comidas. El momento de la administración (mañana o noche) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la velocidad y la extensión. Succión.

Distribución

El volumen medio de distribución es de unos 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos corporales. A concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo se une a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve alterada por el deterioro de la función renal.

En individuos sanos, menos del 0,0005% de la dosis administrada se encontró en el semen.

Metabolismo

El tadalafilo es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. El principal metabolito circulante es el metilcatecolucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos activo contra la PDE5 que el tadalafilo. Por lo tanto, no se espera que el metabolito exhiba actividad clínica a las concentraciones detectables.

Eliminación

En individuos sanos, el aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 2,5 L/h y la vida media de eliminación es de 17,5 horas. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (alrededor del 61% de la dosis) y, en menor medida, en la orina (alrededor del 36% de la dosis).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de tadalafilo en sujetos sanos es lineal con respecto al tiempo y la dosis. En el rango de dosis de 2,5 mg a 20 mg, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumenta en proporción a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de los 5 días cuando el medicamento se toma una vez al día.

La farmacocinética de tadalafilo en pacientes con disfunción eréctil es similar a la del fármaco en individuos sin disfunción eréctil.

Propiedades farmacocinéticas en grupos de pacientes seleccionados

Pacientes de edad avanzada

Los sujetos ancianos sanos (65 años o más) tenían un aclaramiento oral más bajo de tadalafilo, lo que resultó en un aumento del 25% en el AUC en comparación con los sujetos sanos de 19 a 45 años. Esta diferencia no es clínicamente relevante y no requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios de farmacología clínica con una dosis única de tadalafilo (5-20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) casi se duplicó en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 51-80 mL/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 31-50 mL/min), así como en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis. fue un 41% más alta que en los voluntarios sanos. El efecto de la hemodiálisis sobre la eliminación de tadalafilo puede ser ignorado.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clases A y B de Child-Pugh) es comparable al de voluntarios sanos a una dosis de 10 mg. Los datos clínicos sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) son limitados. Al recetar SilaMAN, el médico debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de tomar tadalafilo. No hay datos sobre el uso del fármaco a una dosis superior a 10 mg en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con diabetes mellitus

En pacientes con diabetes mellitus, la exposición (AUC) a tadalafilo fue aproximadamente un 19% menor que en sujetos sanos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No hay requisitos especiales de eliminación.

Todos los medicamentos y residuos restantes deben destruirse de acuerdo con el procedimiento establecido.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 11 de abril de 2025