tadalafila

Bula para o profissional de saúde

Comprimido revestido

5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tadalafila
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido 5mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido contém:
tadalafila 5mg
Excipientes* q.s.p..... 1 comprimido
*Excipientes: lactose monoidratada, lactose, hiprolose, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1.INDICAÇÕES
A tadalafila é indicada para o tratamento da disfunção erétil (DE).
A tadalafila é indicada para o tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia prostática benigna (HPB) em homens adultos incluindo aqueles com disfunção erétil.

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA
Efeitos da tadalafila sobre a função erétil: a tadalafila administrada na dose de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, uma vez ao dia, foi avaliada em 3 estudos clínicos envolvendo 853 pacientes de várias faixas etárias (de 21 a 82 anos) e etnias, com vários graus de etiologia e de gravidade de disfunção erétil (leve, moderado e grave). Nos dois principais estudos de eficácia na população geral, 76 e 85% dos pacientes relataram que a tadalafila administrada uma vez ao dia melhorou a ereção, comparado a 29 e 30% dos pacientes do grupo placebo. Além disso, os pacientes de todas as categorias de gravidade de disfunção erétil relataram melhora na ereção, enquanto tomavam tadalafila uma vez ao dia. Nos estudos principais de eficácia 62 e 69% da população estudada tratada com tadalafila 5 mg obtiveram sucesso nas tentativas de ter relação sexual, comparado a 34 e 39% do grupo placebo. A dose de 5 mg de tadalafila melhora significativamente a função erétil por um período superior a 24 horas entre as doses.
Efeitos da tadalafila sobre sinais e sintomas da Hiperplasia Prostática Benigna: A tadalafila administrada na dose de 5 mg, uma vez ao dia, foi avaliada em 2 estudos clínicos envolvendo 749 pacientes com idade acima de 45 anos (40% acima de 65 anos) portadores de sinais e sintomas de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), e 1 estudo clínico envolvendo 408 pacientes com sintomas de HPB e disfunção erétil associada. O objetivo primário nos 3 estudos foi a melhora do índice Internacional de Sintomas da Próstata (IPSS, na sigla em inglês) após 12 semanas de tratamento, sendo demonstrada melhora estatisticamente significativa ($p<0,005$) do uso de tadalafila 5 mg comparado com placebo nos sintomas de HPB ao fim deste período.
Eficácia na Disfunção Erétil de Pacientes *com diabetes mellitus*: A tadalafila administrada uma vez ao dia mostrou-se eficaz no tratamento da disfunção erétil em pacientes com diabetes. Pacientes com diabetes foram incluídos em todos os 7 estudos de eficácia primária com população geral com disfunção erétil (n = 235) e um estudo que avaliou especificamente tadalafila apenas em pacientes diabéticos (Tipo 1 ou Tipo 2) com disfunção erétil (n = 216). Um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado e de braço paralelo demonstrou melhora clínica consistente e estatisticamente significativa na função erétil de pacientes diabéticos com o uso de tadalafila administrada uma vez ao dia.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Descrição: tadalafila, um tratamento oral para disfunção erétil, é um inibidor reversível, potente e seletivo da guanosina monofosfato cíclica (GMPc) - fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5). A tadalafila tem fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$ representando um peso molecular de 389,41. O nome químico é pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol1,4-diona,6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R,12aR). É um sólido cristalino praticamente insolúvel em água e muito pouco solúvel em etanol.

Propriedades farmacodinâmicas:

Disfunção Erétil: Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 pela tadalafila produz níveis elevados de GMPc no corpo cavernoso. Isso resulta no relaxamento da musculatura lisa e na entrada de sangue nos tecidos penianos, produzindo uma ereção. A tadalafila não tem efeito na ausência de estimulação sexual.
Hiperplasia Prostática Benigna: O efeito da inibição da PDE5 na concentração de GMPc no corpo cavernoso e nas artérias pulmonares é também observado na musculatura lisa da próstata, da bexiga e de seus suprimentos vasculares. O relaxamento vascular resulta no aumento da perfusão sanguínea e pode reduzir os sintomas da HPB. O relaxamento da musculatura lisa da próstata e da bexiga podem complementar estes efeitos vasculares.
Estudos in vitro mostraram que tadalafila é um inibidor seletivo da PDE5, encontrada na musculatura lisa do corpo cavernoso, próstata e bexiga, bem como em musculatura lisa vascular e visceral, musculoesquelético, plaquetas, rins, pulmões, cerebelo e pâncreas. O efeito da tadalafila é mais potente sobre a PDE5 que sobre outras fosfodiesterases. A tadalafila é mais que 10.000 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE1, PDE2, PDE4 e PDE7, enzimas que são encontradas no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado, leucócitos, tecido musculoesquelético e outros órgãos. A tadalafila é mais que 10.000 vezes mais potente para PDE5 que para PDE3, uma enzima encontrada no coração e vasos sanguíneos. Esta seletividade para a PDE5 sobre PDE3 é importante porque PDE3 é uma enzima envolvida na contratilidade cardíaca. Adicionalmente, a tadalafila é aproximadamente 700 vezes mais potente para PDE5 que para PDE6, uma enzima encontrada na retina e que é responsável pela fototransdução. A tadalafila é também mais que 9.000 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE 8, 9, e 10; e 14 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE11. A distribuição nos tecidos e os efeitos fisiológicos da inibição da PDE8 até PDE11 não foram esclarecidos.

Propriedades farmacocinéticas:
Absorção: A tadalafila é rapidamente absorvida após administração oral e a concentração plasmática máxima média observada ($C_{máx}$) é atingida em um tempo médio de 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta da tadalafila após dose oral não foi determinada.
A velocidade e extensão da absorção da tadalafila não são influenciadas pela alimentação; portanto, este medicamento pode ser tomado com ou sem alimento. O período da administração (manhã *versus* noite) não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a velocidade e extensão da absorção.
Distribuição: O volume de distribuição médio é de aproximadamente 63 litros, indicando que tadalafila é distribuída nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% da tadalafila está ligada às proteínas plasmáticas. Menos de 0,0005% da dose administrada aparece no sêmen de indivíduos sadios.
Metabolismo: A tadalafila é predominantemente metabolizada pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O maior metabólito circulante é a glucuronida metilcatecol. Este metabólito é pelo menos 13.000 vezes menos potente que a tadalafila para PDE5. Consequentemente, não é esperado que seja clinicamente ativo nas concentrações observadas dos metabólitos.
Eliminação: O *clearance* oral médio para a tadalafila é 2,5 L/h e a meia-vida média é de 17,5 horas em indivíduos sadios. A tadalafila é excretada predominantemente como metabólitos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e, em menor extensão, na urina (aproximadamente 36% da dose).
Num intervalo de dose de 2,5 a 20 mg, a exposição (área sob a curva - ASC) aumenta proporcionalmente com a dose em indivíduos saudáveis. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 5 dias de dose única diária. A farmacocinética determinada em uma população de pacientes com disfunção erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

Farmacocinética em populações especiais:
Idosos: Indivíduos idosos sadios (65 anos ou mais) tiveram um *clearance oral* menor de tadalafila, resultando em uma exposição (ASC) 25% maior em relação a indivíduos sadios de idade entre 19 e 45 anos. Este efeito da idade não é clinicamente significativo e não exige um ajuste de dose.
Pediátricos: A tadalafila não foi avaliada em indivíduos com menos de 18 anos.
Insuficiência Hepática: A exposição à tadalafila (ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (*Child-Pugh* Classes A e B) é comparável à exposição em indivíduos sadios. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C).
Insuficiência Renal: Em indivíduos com insuficiência renal, incluindo aqueles em hemodiálise, a exposição à tadalafila (ASC) foi maior que em indivíduos sadios.
Pacientes com Diabetes: A exposição à tadalafila (ASC) em pacientes com diabetes foi aproximadamente 19% menor que o valor de ASC para indivíduos sadios. Esta diferença na exposição não exige um ajuste de dose.
Estudos da tadalafila na Frequência Cardíaca e Pressão Arterial: a tadalafila administrada a indivíduos sadios não produziu diferença significativa, comparando-se ao grupo placebo na pressão sanguínea sistólica e diastólica em decúbito horizontal (diminuição máxima média de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente), na pressão sanguínea sistólica e diastólica em pé (diminuição máxima média de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente), e não houve alteração significativa na frequência cardíaca. Efeitos maiores foram relatados entre indivíduos recebendo nitratos concomitantemente (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Interação com nitratos: Um estudo foi realizado para avaliar o nível de interação entre nitratos e a tadalafila. O objetivo do estudo foi determinar em qual período, após a administração de tadalafila, não iria ocorrer uma interação aparente na pressão arterial. Os pacientes envolvidos no estudo (incluindo pacientes diabéticos e/ ou hipertensos com a pressão arterial controlada) receberam diariamente doses de 20 mg de tadalafila ou placebo durante 7 dias quando, então, receberam uma única dose de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual em períodos pré-determinados após a última administração de tadalafila. O resultado deste estudo demonstrou que não foi detectada interação após 48 horas da última administração de tadalafila.
A administração concomitante de tadalafila com nitratos é contraindicada. Quando a administração de nitratos for extremamente necessária em paciente que tomaram tadalafila, deve ser considerado o intervalo de pelo menos 48 horas após a última administração de tadalafila para administrar nitratos. Nestas circunstâncias, a administração de nitratos deve ser realizada sob estreita supervisão médica com um monitoramento adequado das funções hemodinâmicas.
Efeitos nas características do esperma: Não houve efeitos clinicamente relevantes nas características do esperma.
(vide item 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Estudos da tadalafila sobre a Visão: Em um estudo para avaliar os efeitos da tadalafila sobre a visão, não foi detectada dificuldade de discriminação de cor (azul/verde) usando o teste de coloração de *Farnsworth-Munsell* 100. Este achado é consistente com a baixa afinidade da tadalafila pelo PDE6 comparado ao PDE5 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas). Além disso, não foram observados efeitos na acuidade visual, eletrorretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Cruzando todos os estudos clínicos, os registros de alterações na visão de cor foram raros (< 0,1%).
Estudos em Espermatogênese: Três estudos foram conduzidos em homens para avaliar o efeito potencial da tadalafila 10 mg (um estudo de 6 meses) e 20 mg (um estudo de 6 meses e um estudo de 9 meses), administrada diariamente, sobre a espermatogênese. Não houve efeitos adversos sobre a morfologia ou motilidade do espermatozoide em qualquer dos três estudos. No estudo de 6 meses na dose diária de 10 mg de tadalafila e no estudo de 9 meses na dose diária de 20 mg de tadalafila, os resultados mostraram uma diminuição na concentração espermática média em relação ao placebo. Este efeito não foi visto no estudo de 20 mg de tadalafila administrada por 6 meses. No estudo de 9 meses, a diminuição na concentração espermática foi associada à uma frequência ejaculatória mais alta. A frequência de ejaculação não foi avaliada nos estudos de 6 meses. Além disso, não houve efeito adverso sobre as concentrações médias dos hormônios reprodutivos (testosterona, hormônio luteinizante ou hormônio folículo estimulante) com ambas as doses de 10 mg ou 20 mg de tadalafila comparadas ao placebo.

4.CONTRAINDICAÇÕES

Em estudos clínicos, a tadalafila mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Supõe-se que isto seja resultado dos efeitos combinados dos nitratos e tadalafila na via óxido nítrico/GMPc. Portanto, a administração de tadalafila a pacientes que estão usando qualquer forma de nitrato orgânico é contraindicada. A tadalafila não deve ser usada em pacientes com conhecida hipersensibilidade à tadalafila ou a qualquer componente do comprimido. A tadalafila não é indicada para homens que não apresentam disfunção erétil e/ou sinais e sintomas de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A avaliação da disfunção erétil deve incluir a determinação de suas causas potenciais e a identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada.
Priapismo foi relatado com os inibidores da PDE5, incluindo tadalafila. Pacientes que apresentem ereções com duração de 4 horas ou mais devem ser instruídos para procurar assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode resultar em lesão do tecido peniano e perda permanente da potência. A tadalafila deve ser usada com cautela em pacientes que têm condições que possam predispô-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia), ou em pacientes com deformação anatômica do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de *Peyronie*).
A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (caracterizada pela diminuição da visão, implicando em perda permanente da visão) foi um evento pós-comercialização relatado raramente em associação temporal com o uso de medicamentos inibidores da PDE5. Um aumento no risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica aguda foi sugerido a partir da análise de dados observacionais em homens com DE, dentro de 1 a 4 dias do episódio de uso do inibidor da PDE5. A maioria desses pacientes, porém não todos, tinham fatores de riscos basais anatômicos ou vasculares para desenvolverem a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, incluindo, mas não necessariamente limitada à: baixa relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro da papila (*cup to disc* – "*crowded disc*"), idade acima dos 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. Não é possível determinar se estes eventos estão diretamente relacionados ao uso dos inibidores da PDE5, aos fatores de risco basais vasculares, defeitos anatômicos do paciente, à combinação desses fatores ou a outros fatores. Os médicos devem orientar os pacientes a interromper o uso de tadalafila e procurar orientação especializada no caso de perda repentina da visão. Os médicos devem informar seus pacientes que indivíduos que já apresentaram neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica têm um risco maior em apresentar esses eventos.
Os médicos devem recomendar aos pacientes que interrompam o uso de inibidores da PDE5, incluindo tadalafila, bem como a procurar uma orientação especializada em casos de diminuição ou perda repentina da audição. Estes eventos, que

podem estar acompanhados de zumbido e vertigem, foram relatados em associação temporal à introdução de inibidores da PDE5, incluindo tadalafila. Não é possível determinar se estes eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores PDE5 ou a outros fatores.
Pacientes com suspeita de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) devem ser examinados para descartar a presença de carcinoma prostático. A tadalafila deve ser usada com cautela quando prescrita para pacientes que tomam alfa-bloqueadores, como a doxazosina, pois a administração simultânea pode levar a uma hipotensão sintomática em alguns pacientes. Em um estudo com homens sadios, tadalafila foi administrada com doxazosina 8 mg e houve um aumento do efeito hipotensor da doxazosina. Doses menores de doxazosina não foram testadas. Quando tadalafila é administrada concomitantemente com um alfa-bloqueador, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com alfa-bloqueadores antes de iniciar o tratamento com tadalafila (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A combinação de tadalafila e estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguate, não é recomendada, pois pode causar hipotensão sintomática.
Assim como outros inibidores da PDE5, tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que podem resultar em uma diminuição transitória da pressão sanguínea. Antes de prescrever tadalafila, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes com doença cardiovascular preexistente podem ser afetados desfavoravelmente por tais efeitos vasodilatadores.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente se o paciente tiver uma doença cardiovascular preexistente.

Carcinogênese, Mutagênese, Danos à Fertilidade: A tadalafila não foi carcinogênica em ratos ou camundongos quando administrada por 24 meses.
A tadalafila não foi mutagênica ou genotóxica em ensaios bacterianos in vitro e com células de mamíferos, e em linfócitos humanos *in vitro* e ensaios com micronúcleo de rato *in vivo*.
Não houve diminuição da fertilidade em ratos machos e fêmeas em doses até 400 mg/kg por 2 anos. Em cães recebendo tadalafila diariamente por 6 a 12 meses em doses de 25 mg/kg/dia e acima, houve alterações no epitélio do túbulo seminífero que resultaram numa diminuição da espermatogênese em alguns cães.
Gravidez (Categoria B): A tadalafila não é indicada para uso em mulheres. Não houve evidência de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e camundongos que receberam até 1.000 mg/kg/dia. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a dose de efeito não observado foi de 30 mg/kg/dia. Na rata prenha, a ASC para droga livre calculada nessa dose foi aproximadamente 18 ou 6 vezes a ASC humana em uma dose de 20 ou 40 mg, respectivamente. Não há estudos de tadalafila em mulheres grávidas.
Efeito sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas: Nenhum relato.
Uso Pediátrico: tadalafila não é indicada para o uso em recém-nascidos e crianças.
Uso Geriátrico: Indivíduos idosos sadios (65 anos ou mais) tiveram uma diminuição do *clearance* de tadalafila, resultando em uma alta de 25% de exposição à droga (ASC), quando comparados a indivíduos saudáveis, de idades entre 19 e 45 anos. Este efeito da idade não é clinicamente significativo e não exige um ajuste da dose.
Pacientes com Doença Cardiovascular: A atividade sexual possui um risco cardíaco potencial para pacientes com doença cardiovascular preexistente. Portanto, tratamentos para disfunção erétil, incluindo tadalafila, não devem ser usados em homens com doença cardíaca, para os quais a atividade sexual é desaconselhável. Os seguintes grupos de pacientes com doença cardiovascular não foram incluídos nos estudos clínicos:
- Pacientes com infarto do miocárdio nos últimos 90 dias;
- Pacientes com angina instável ou angina ocorrida durante uma relação sexual;
- Pacientes com insuficiência cardíaca classe 2 ou maior da "*New York Heart Association*" nos últimos 6 meses; -
- Pacientes com arritmias não controladas, hipotensão (< 90/50 mmHg), ou hipertensão não controlada e
- Pacientes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.

Os médicos devem considerar o risco cardíaco potencial da atividade sexual em pacientes com doença cardiovascular preexistente. Pacientes que apresentem sintomas durante a atividade sexual devem ser aconselhados a absterem-se de novas atividades sexuais e relatarem o episódio ao médico.

Pacientes com Insuficiência Hepática: A exposição à tadalafila (ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (*Child-Pugh* Classes A e B) é comparável à exposição em indivíduos sadios. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C). Portanto, tadalafila, deve ser usada com cautela quando prescrito para pacientes deste grupo. A administração de tadalafila uma vez ao dia não foi extensivamente avaliada em pacientes com insuficiência hepática. Se tadalafila for prescrita, o médico prescritor deverá avaliar cuidadosamente a relação risco-benefício individualmente.
Pacientes com Insuficiência Renal: Devido ao aumento da exposição da tadalafila (AUC), da experiência clínica limitada e pela pouca influência do *clearance* na diálise, não é recomendada a administração de tadalafila uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal grave.

Combinação com outras Terapias para Disfunção Erétil: A segurança e eficácia de combinações de tadalafila e outros inibidores da PDE5 ou tratamentos para disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso de tais combinações não é recomendado.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é esperado que a tadalafila cause inibição ou indução clinicamente significativa do *clearance* de drogas metabolizadas pelas isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que a tadalafila não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1.

Cetoconazol: A tadalafila é principalmente metabolizada pelo CYP3A4. Um inibidor seletivo do CYP3A4, cetoconazol (400 mg diariamente), aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 312% e a $C_{máx}$ em 22%, e cetoconazol (200 mg diariamente) aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 107% e $C_{máx}$ em 15% com relação aos valores de ASC e $C_{máx}$ para tadalafila isoladamente.

Ritonavir: Ritonavir (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 124% sem alteração na $C_{máx}$. Embora interações específicas não tenham sido estudadas, outros inibidores de protease do HIV, como o saquinavir e outros inibidores da CYP3A4, tais como eritromicina e itraconazol, provavelmente também aumentariam a exposição da tadalafila.

Rifampicina: Um indutor do CYP3A4, rifampicina (600 mg diariamente), reduziu a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 88% e $C_{máx}$ em 46%, com relação aos valores de ASC e $C_{máx}$ para tadalafila isolada. Pode-se esperar que a administração concomitante de outros indutores CYP3A4 também possam diminuir as concentrações plasmáticas de tadalafila. A redução da exposição de tadalafila com a coadministração de rifampicina pode ser antecipada e diminuir a eficácia de tadalafila administrada uma vez ao dia. A magnitude da diminuição da eficácia é desconhecida. Pode-se esperar que com a administração concomitante de outros indutores do CYP3A4 também haverá diminuição nas concentrações plasmáticas de tadalafila.

Agentes Anti-hipertensivos: tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas e pode aumentar os efeitos hipotensores dos agentes anti-hipertensivos. Adicionalmente, em pacientes tomando múltiplos agentes anti-hipertensivos, cuja hipertensão não foi bem controlada, foram observadas reduções maiores na pressão sanguínea. Estas reduções não foram associadas com sintomas hipotensivos na grande maioria dos pacientes. Um apropriado aconselhamento médico deve ser dado aos pacientes quando estes são tratados com medicamentos anti-hipertensivos e tadalafila. Em estudos de farmacologia clínica, o potencial para a tadalafila aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes anti-hipertensivos foi examinado. As classes principais de agentes anti-hipertensivos foram estudadas, incluindo bloqueadores de canais de cálcio (amlodipina), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (enalapril), bloqueadores do receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (vários tipos e doses, sozinhos ou em combinação com tiazidas, bloqueadores de canal de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). A tadalafila não tem interação clinicamente significativa com nenhuma dessas classes. A análise dos estudos clínicos Fase 3 também não mostrou diferenças nos eventos adversos em pacientes tomando tadalafila com ou sem medicação anti-hipertensiva.

Agentes Bloqueadores Alfa-adrenérgicos: Em 2 estudos de farmacologia clínica nenhuma diminuição significativa na pressão sanguínea foi observada quando a tadalafila foi coadministrada em indivíduos tomando tansulosina, um bloqueador seletivo alfa-adrenérgico. Quando tadalafila foi coadministrada em indivíduos sadios tomando doxazosina (4-8 mg diariamente), um bloqueador alfa-adrenérgico, houve um aumento dos efeitos hipotensores da doxazosina. O número de indivíduos com diminuição da pressão sanguínea em pé, potencial e clinicamente significativa, foi maior para esta combinação. Nestes estudos de farmacologia clínica houve sintomas associados com a diminuição da pressão sanguínea incluindo síncope. Quando tadalafila é administrada concomitantemente com um alfa-bloqueador, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com alfa-bloqueador antes de iniciar o tratamento com tadalafila.

Álcool: tadalafila não afetou as concentrações alcoólicas e o álcool não afetou as concentrações plasmáticas de tadalafila. Em altas doses de álcool (0,7 g/kg), a adição de tadalafila não induziu diminuição estatisticamente significativa na pressão sanguínea média. Em alguns indivíduos, foram observadas tontura postural e hipotensão ortostática. Quando tadalafila foi administrada com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), hipotensão não foi observada e tonturas ocorreram com frequência similar ao álcool administrado isoladamente.

Antagonistas H_2: Um aumento no pH gástrico resultante da administração de nizatidina não teve efeito significativo na farmacocinética de tadalafila.

Antiácidos (Hidróxido de Magnésio/ Hidróxido de Alumínio): A administração simultânea de um antiácido (hidróxido de magnésio/ hidróxido de alumínio) e tadalafila reduziu a velocidade aparente de absorção da tadalafila sem alterar a sua exposição (ASC).

Aspirina®: a tadalafila não potencializou o aumento do tempo de sangramento causado pela Aspirina®.

Varfarina (Substrato do CYP2C9): a tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na exposição (ASC) à S-varfarina ou R-varfarina, nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina.
Teofilina (Substrato do CYP1A2): a tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica da teofilina.
Não foram conduzidos estudos clínicos com o propósito de investigar possíveis interações entre tadalafila e plantas medicinais, nicotina, testes laboratorais e não laboratoriais.

7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: Comprimido revestido branco e sem vinco.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8.POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
A tadalafila deve ser administrada por via oral independente das refeições.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia
Disfunção Erétil: A dose recomendada de tadalafila é de 5 mg, administrada uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário.
A duração do tratamento deve ocorrer a critério médico.
Hiperplasia Prostática Benigna (HPB): A dose recomendada de tadalafila é de 5 mg, administrada uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário.
Homens com insuficiência renal: Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A administração de tadalafila uma vez ao dia não é recomendada para pacientes com insuficiência renal grave.

9.REAÇÕES ADVERSAS
A tadalafila foi administrada a mais de 6.550 homens durante os estudos clínicos ao redor do mundo. Em estudos clínicos com tadalafila administrada uma vez ao dia, um total de 716, 389 e 115 pacientes foram tratados por, pelo menos, 6 meses, 1 e 2 anos, respectivamente. Em três estudos clínicos placebo-controlados de Fase 3, de 12 ou 24 semanas de duração, a idade média dos pacientes era de 58 anos (variando de 21 a 82 anos) e a taxa de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes tratados com tadalafila foi de 4,1%, comparada a 2,8% de pacientes tratados com placebo.
Durante os estudos clínicos para o tratamento de disfunção erétil, os seguintes eventos adversos foram relatados com o uso de tadalafila:
Reação Comum (> 1/100 e < 1/10): Dor lombar, dispepsia, rubor facial, mialgia e congestão nasal.
Reação Incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): Dispneia.
Durante os estudos clínicos para o tratamento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), os seguintes eventos adversos foram relatados com o uso de tadalafila:
Reação Comum (> 1/100 e ≤ 1/10): Cefaleia, dispepsia, mialgia, dor nas extremidades e refluxo gastroesofágico.
Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): dispneia.
No acompanhamento pós-comercialização, os seguintes eventos adversos que foram relatados em associação temporal nos pacientes usando tadalafila incluíram:
Reação Muito Rara (< 1/10.000):
Corpo como um todo: Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, edema facial, síndrome de *Stevens-Johnson* e dermatite esfoliativa.
Cardiovascular e Cerebrovascular: Eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, acidente vascular cerebral, dor torácica, palpitações e taquicardia foram relatados pós-comercialização em associação temporal com o uso de tadalafila. A maioria dos pacientes que relataram estes eventos tinha fatores de risco cardiovascular preexistentes. Entretanto, não se pode determinar definitivamente se estes eventos são relacionados diretamente a estes fatores de risco, à tadalafila, à atividade sexual, ou à combinação destes e outros fatores. Hipotensão (mais comumente relatada quando a tadalafila é usada por pacientes que já estão tomando agentes anti-hipertensivos), hipertensão e síncope.
Gastrintestinal: Dor abdominal e refluxo gastroesofágico.

Pele e Tecidos Subcutâneos: Hiperidrose.
Sentidos especiais: Visão borrada, neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, oclusão da veia retiniana e diminuição (alteração) do campo visual.
Urogenital: Priapismo e ereção prolongada.
Sistema nervoso: Enxaqueca.
Sistema respiratório: Epistaxe.
Otológicos: na pós-comercialização foram relatados casos de diminuição ou perda repentina da audição em associação temporal com o uso de inibidores da PDE5, incluindo tadalafila. Em alguns casos, foram relatadas condições médicas e outros fatores que podem igualmente ter causado eventos adversos otológicos. Em muitos casos, a informação no acompanhamento médico foi limitada. Não é possível determinar se estes eventos estão relacionados diretamente ao uso de tadalafila, a fatores de risco subjacentes do paciente para a perda de audição, uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10.SUPERDOSE
Doses únicas de até 500 mg de tadalafila foram administradas a indivíduos sadios e doses múltiplas diárias de até 100 mg de tadalafila, foram administradas a pacientes. Os eventos adversos foram similares àqueles observados com doses mais baixas. Em casos de superdose, medidas de suporte padrão devem ser adotadas conforme necessário.
Hemodiálise contribui de modo não significativo para a eliminação da tadalafila.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1103

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi – SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 08/09/2026.

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentaçõ es relacionadas
12/12/2014	1115250148	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 5 mg
03/05/2016	1660332160	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 5 mg
28/08/2017	1821412/17-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Quais os males que este medicamento pode causar?	VP	Comprimido revestido 5 mg
17/12/2019	3483011/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido 5 mg
24/03/2020	0882482/20-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções	VPS	Comprimido revestido 5 mg
13/05/2022	2721314220	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 5 mg
27/09/2024	1328686248	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 5 mg
11/12/2025	1588399/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 5 mg
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento Composição 5.Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do	VPS	Comprimido revestido 5 mg

							medicamento 8.Posologia e modo de usar 9.Reações adversas Dizeres legais		

tadalafila

Bula para o profissional de saúde

Comprimido revestido

20 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tadalafila
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido 20mg: embalagem com 1,2 ou 4 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido contém:
tadalafila ..... 20 mg
excipientes* q.s.p..... 1 comprimido
*Excipiente: lactose monoidratada, lactose, hiprolose, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A tadalafila é indicada para o tratamento da disfunção erétil.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Desenho do Estudo: a eficácia e a segurança da tadalafila no tratamento da disfunção erétil foram avaliadas em 22 estudos clínicos de até 24 semanas de duração. Os estudos envolveram mais de 4.000 pacientes, tendo sido estudadas as dosagens de 2 a 100 mg, tomadas quando necessário, até uma vez ao dia. A tadalafila mostrou ser eficaz na melhora da função erétil em homens com disfunção erétil (DE).
Vários instrumentos de avaliação foram usados para estudar o efeito da tadalafila na função erétil. Questões de Avaliação Global (QAG) foram feitas para determinar se o tratamento melhorou as ereções dos pacientes. Durante os estudos clínicos, os pacientes e suas parceiras completaram diários de Perfil de Encontro Sexual (PES), avaliando a função erétil e a satisfação de cada tentativa sexual. O Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) também foi completado pelos pacientes. O IIFE fornece medidas globais de função erétil e satisfação sexual, bem como a gravidade da DE.

Efeitos da tadalafila Sobre a Função Erétil: em todos os estudos, a tadalafila demonstrou melhora consistente e estatisticamente significante comparada ao placebo, em todos os objetivos primários e secundários avaliados. O efeito do tratamento não diminuiu com o tempo. A tadalafila, nas doses de 2 a 100 mg, foi avaliada em 16 estudos clínicos envolvendo 3.250 pacientes, incluindo pacientes com disfunção erétil de vários níveis de gravidade (leve, moderada e grave), etiologias (incluindo pacientes com diabetes), idades (21 a 86 anos), etnias e duração da disfunção erétil. Nos estudos de eficácia primária de populações em geral, 81% dos pacientes relataram que tadalafila melhorou suas ereções. Também, pacientes com DE, em todas as categorias de gravidade, relataram ereções melhores enquanto tomavam tadalafila (86%, 83% e 72% para leve, moderada e grave, respectivamente). A tadalafila mostrou melhora estatisticamente significante na capacidade dos pacientes em obter uma ereção suficiente para a relação sexual e de manter a ereção para uma relação satisfatória, medida pelos diários de PES. Nos estudos de eficácia primária, 75% das tentativas de relações sexuais foram bem sucedidas em pacientes tratados com tadalafila.
A tadalafila também demonstrou melhora estatisticamente significante na função erétil medida pelo Domínio de Função Erétil do IIFE. Adicionalmente, nos estudos de eficácia primária, na dosagem de 20 mg, aproximadamente 60% dos pacientes tratados com tadalafila atingiram a função erétil normal durante o tratamento.

Período de Resposta: três estudos clínicos foram conduzidos em 1054 pacientes em ambiente domiciliar, para definir o período de resposta à tadalafila. A tadalafila demonstrou melhora estatisticamente significante na função erétil e na capacidade de ter relação sexual satisfatória até 36 horas após a dose, assim como na capacidade dos pacientes de atingir e manter ereções para relações satisfatórias, se comparados ao grupo placebo, a partir de 30 minutos após a dose.

Confiança do Paciente e Satisfação Sexual: o IIFE também mede a confiança que os pacientes podem atingir e manter uma ereção suficiente para uma relação sexual. A tadalafila melhorou a confiança do paciente de modo estatisticamente significante. A análise dos domínios de Satisfação na Relação Sexual e Satisfação Global do IIFE mostrou que o tratamento com a tadalafila resulta em aumento estatisticamente significante da satisfação sexual, medida por ambos os domínios. Adicionalmente, tadalafila melhorou a proporção dos encontros sexuais que foram satisfatórios para o paciente e sua

parceira.

Eficácia na Disfunção Erétil de Pacientes com *diabetes mellitus*: a tadalafila é eficaz no tratamento da disfunção erétil em pacientes com diabetes. Pacientes com diabetes (n= 451) foram incluídos em todos os estudos de eficácia primária, um dos quais avaliou especificamente a tadalafila apenas em pacientes diabéticos (Tipo 1 ou Tipo 2) com disfunção erétil. A tadalafila produziu melhora estatisticamente significante na disfunção erétil e na satisfação sexual. Nestes estudos, 68% dos pacientes com diabetes tratados com tadalafila, na dose de 20 mg, relataram ereções melhores.

Eficácia na Disfunção Erétil de Pacientes que sofreram Prostatectomia Radical: a tadalafila mostrou ser eficaz no tratamento de pacientes que desenvolveram disfunção erétil devido à prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral. Em um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, paralelo, prospectivo nesta população (n= 303), a tadalafila demonstrou uma melhora clinicamente significante da função erétil, sendo que 62% dos pacientes relataram melhora das ereções com o uso de tadalafila 20 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a tadalafila, um tratamento oral para disfunção erétil, é um inibidor reversível, potente e seletivo da guanosina monofosfato cíclica (GMPc) - fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5). A tadalafila tem fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$ representando um peso molecular de 389,41. O nome químico é pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol1,4-diona,6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-,(6R,12aR). É um sólido cristalino praticamente insolúvel em água e muito pouco solúvel em etanol.

Propriedades Farmacodinâmicas: Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 pela tadalafila produz níveis elevados de GMPc no corpo cavernoso. Isso resulta no relaxamento da musculatura lisa e na entrada de sangue nos tecidos penianos, produzindo uma ereção. A tadalafila não tem efeito na ausência de estimulação sexual.
Estudos *in vitro* mostraram que tadalafila é um inibidor seletivo da PDE5, encontrada na musculatura lisa do corpo cavernoso, próstata e bexiga, bem como em musculatura lisa vascular e visceral, musculoesquelético, plaquetas, rins, pulmões, cerebelo e pâncreas. O efeito da tadalafila é mais potente sobre a PDE5 que sobre outras fosfodiesterases. A tadalafila é mais que 10.000 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE1, PDE2, PDE4 e PDE7, enzimas que são encontradas no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado, leucócitos, tecido musculoesquelético e outros órgãos. A tadalafila é mais que 10.000 vezes mais potente para PDE5 que para PDE3, uma enzima encontrada no coração e vasos sanguíneos. Esta seletividade para a PDE5 sobre PDE3 é importante porque PDE3 é uma enzima envolvida na contratilidade cardíaca. Adicionalmente, a tadalafila é aproximadamente 700 vezes mais potente para PDE5 que para PDE6, uma enzima encontrada na retina e que é responsável pela fototransdução. A tadalafila é também mais que 9.000 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE 8, 9, e 10; e 14 vezes mais potente sobre a PDE5 que sobre a PDE11. A distribuição nos tecidos e os efeitos fisiológicos da inibição da PDE8 até PDE11 não foram esclarecidos.

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção: a tadalafila é rapidamente absorvida após administração oral e a concentração plasmática máxima média observada ($C_{máx}$) é atingida num tempo médio de 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta da tadalafila após dose oral não foi determinada.
A velocidade e extensão da absorção da tadalafila não são influenciadas pela alimentação, portanto tadalafila pode ser tomada com ou sem alimento. O período da administração (manhã versus noite) não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a velocidade e extensão da absorção.

Distribuição: O volume de distribuição médio é de aproximadamente 63 litros, indicando que a tadalafila é distribuída nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% da tadalafila está ligada às proteínas plasmáticas. Menos de 0,0005% da dose administrada aparece no sêmen de indivíduos sadios.

Metabolismo: A tadalafila é predominantemente metabolizada pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O maior metabólito circulante é a glucuronida metilcatecol. Este metabólito é pelo menos 13.000 vezes menos potente que a tadalafila para PDE5. Consequentemente, não é esperado que seja clinicamente ativo nas concentrações observadas dos metabólitos.

Eliminação: O *clearance* oral médio para a tadalafila é 2,5 L/h, e a meia-vida média é de 17,5 horas em indivíduos sadios. A tadalafila é excretada predominantemente como metabólitos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e, em menor extensão, na urina (aproximadamente 36% da dose). Os parâmetros farmacocinéticos da tadalafila em indivíduos sadios são lineares com respeito ao tempo e à dose. Num intervalo de dose de 2,5 a 20 mg, a exposição (área sob a curva - ASC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 5 dias de dose única diária. A farmacocinética determinada em uma população de pacientes com

disfunção erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

Farmacocinética em populações especiais:

Idosos: indivíduos idosos sadios (65 anos ou mais) tiveram um *clearance* oral menor de tadalafila, resultando em uma exposição (ASC) 25% maior em relação a indivíduos sadios de idade entre 19 e 45 anos. Este efeito da idade não é clinicamente significativo e não exige um ajuste de dose.

Pediátricos: a tadalafila não foi avaliada em indivíduos com menos de 18 anos.

Insuficiência Hepática: a exposição à tadalafila (ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (*Child-Pugh* Classe A e B) é comparável à exposição em indivíduos sadios. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C).

Insuficiência Renal: em indivíduos com insuficiência renal, incluindo aqueles em hemodiálise, a exposição à tadalafila (ASC) foi maior que em indivíduos sadios.

Pacientes com Diabetes: A exposição à tadalafila (ASC) em pacientes com diabetes foi aproximadamente 19% menor que o valor de ASC para indivíduos sadios. Esta diferença na exposição não exige um ajuste de dose.

Estudos da tadalafila na Frequência Cardíaca e Pressão Arterial: a tadalafila administrada em indivíduos sadios não produziu diferença significativa, comparando-se ao grupo placebo na pressão sangüínea sistólica e diastólica em decúbito horizontal (diminuição máxima média de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente), na pressão sanguínea sistólica e diastólica em pé (diminuição máxima média de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente) e não houve alteração significativa na frequência cardíaca. Efeitos maiores foram relatados entre indivíduos recebendo nitratos concomitantemente. (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Interação com nitratos: Um estudo foi realizado para avaliar o nível de interação entre nitratos e a tadalafila. O objetivo do estudo foi determinar qual o período, após a administração de tadalafila, não iria ocorrer uma interação aparente na pressão arterial. Os pacientes envolvidos no estudo (incluindo pacientes diabéticos e/ ou hipertensos com a pressão arterial controlada) receberam diariamente doses de 20 mg de tadalafila ou placebo durante 7 dias, quando então receberam uma única dose de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual em períodos pré-determinados após a última administração de tadalafila. O resultado deste estudo demonstrou que não foi detectada interação após 48 horas da última administração de tadalafila. A administração concomitante de tadalafila com nitratos é contraindicada. Quando a administração de nitratos for extremamente necessária em paciente que tomaram tadalafila, deve ser considerado o intervalo de pelo menos 48 horas após a última administração de tadalafila para administrar nitratos. Nestas circunstâncias, a administração de nitratos deve ser realizada sob estreita supervisão médica com um monitoramento adequado das funções hemodinâmicas.

Efeitos nas Características do Esperma: não houve efeitos clinicamente relevantes nas características do esperma. (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Estudos da tadalafila Sobre a Visão: em um estudo para avaliar os efeitos da tadalafila sobre a visão, não foi detectada dificuldade de discriminação de cor (azul/verde) usando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100. Este achado é consistente com a baixa afinidade da tadalafila pelo PDE6 comparado ao PDE5 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- Propriedades farmacodinâmicas). Além disso, não foram observados efeitos na acuidade visual, eletrorretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Cruzando todos os estudos clínicos, os registros de alterações na visão de cor foram raros (< 0,1%).

Estudos em Espermatogênese: três estudos foram conduzidos em homens para avaliar o efeito potencial de tadalafila 10 mg (um estudo de 6 meses) e 20 mg (um estudo de 6 meses e um estudo de 9 meses), administrada diariamente, sobre a espermatogênese. Não houve efeitos adversos sobre a morfologia ou motilidade do espermatozoide em qualquer dos três estudos. No estudo de 6 meses na dose diária de 10 mg de tadalafila e no estudo de 9 meses na dose diária de 20 mg de tadalafila, os resultados mostraram uma diminuição na concentração espermática média em relação ao placebo, embora estas diferenças não sejam clinicamente significantes. Este efeito não foi visto no estudo de 20 mg de tadalafila administrada por 6 meses. No estudo de 9 meses, a diminuição na concentração espermática foi associada à uma frequência ejaculatória mais alta. A frequência de ejaculação não foi avaliada nos estudos de 6 meses. Além disso, não houve efeito adverso sobre as concentrações médias dos hormônios reprodutivos (testosterona, hormônio luteinizante ou hormônio folículo-estimulante) com ambas as doses de 10 mg ou 20 mg de tadalafila comparadas ao placebo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Em estudos clínicos, a tadalafila mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Supõe-se que isto seja resultado dos efeitos combinados dos nitratos e tadalafila na via óxido nítrico/GMPc. Portanto, a administração de tadalafila a pacientes que estão usando qualquer forma de nitrato orgânico é contraindicada. A tadalafila não deve ser usada em pacientes com conhecida hipersensibilidade à tadalafila ou a qualquer componente do comprimido. A tadalafila não é indicada para homens que não apresentam disfunção erétil.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A avaliação da disfunção erétil deve incluir a determinação de suas causas potenciais e a identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada.

Priapismo foi relatado com os inibidores da PDE5, incluindo a tadalafila. Pacientes que apresentem ereções com duração de 4 horas ou mais devem ser instruídos para procurar assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode resultar em lesão do tecido peniano e perda permanente da potência.

A tadalafila deve ser usada com cautela em pacientes que têm condições que possam predispô-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia), ou em pacientes com deformação anatômica do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie).

A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (caracterizada pela diminuição da visão, implicando em perda permanente da visão) foi um evento pós-comercialização relatado raramente em associação temporal com o uso de medicamentos inibidores da PDE5. Um aumento no risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica aguda foi sugerido a partir da análise de dados observacionais em homens com DE, dentro de 1 a 4 dias do episódio de uso do inibidor da PDE5. A maioria desses pacientes, porém não todos, tinham fatores de riscos basais anatômicos ou vasculares para desenvolverem a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, incluindo, mas não necessariamente limitada à: baixa relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro da papila (*cup to disc – "crowded disc"),* idade acima dos 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. Não é possível determinar se estes eventos estão diretamente relacionados ao uso dos inibidores da PDE5, aos fatores de risco basais vasculares, defeitos anatômicos do paciente, à combinação desses fatores ou a outros fatores. Os médicos devem orientar os pacientes a interromperem o uso de tadalafila e procurarem auxílio médico no caso de perda repentina da visão. Os médicos devem informar seus pacientes que indivíduos que já apresentaram neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica têm um risco maior em apresentar esses eventos.

Os médicos devem recomendar aos pacientes que interrompam o uso de inibidores da PDE5, incluindo tadalafila, bem como a procurar uma orientação especializada em casos de diminuição ou perda repentina de audição. Estes eventos, que podem estar acompanhados de zumbido e vertigem, foram relatados na associação temporal à introdução de inibidores PDE5, incluindo tadalafila. Não é possível determinar se estes eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores PDE5 ou a outros fatores.

A tadalafila deve ser usada com cautela quando prescrita para pacientes que tomam alfa-bloqueadores, como a doxazosina, pois a administração simultânea pode levar a uma hipotensão sintomática em alguns pacientes. Em um estudo com homens sadios, tadalafila foi administrada com doxazosina 8 mg e houve um aumento do efeito hipotensor da doxazosina. Doses menores de doxazosina não foram testadas. Quando tadalafila é administrada concomitantemente com um alfa-bloqueador, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com alfa-bloqueadores antes de iniciar o tratamento com tadalafila. Em um estudo de farmacologia clínica com 18 voluntários sadios que receberam uma dose única de tadalafila, não foi observada hipotensão sintomática com a administração simultânea de tansulosina, um alfa bloqueador (vide item *6.* INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A combinação de tadalafila e estimuladores da guanilato ciclase, como riociguate, não é recomendada, pois pode causar hipotensão sintomática.

Assim como outros inibidores da PDE5, tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que podem resultar em uma diminuição transitória da pressão sanguínea. Antes de prescrever tadalafila, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes com doença cardiovascular preexistente podem ser afetados desfavoravelmente por tais efeitos vasodilatadores.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente se o paciente tiver uma doença cardiovascular preexistente.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: a tadalafila não foi carcinogênica em ratos ou camundongos quando administrada por 24 meses.

A tadalafila não foi mutagênica ou genotóxica em ensaios bacterianos *in vitro* e com células de mamíferos, e em linfócitos humanos *in vitro* e ensaios com micronúcleo de rato *in vivo*.

Não houve diminuição da fertilidade em ratos machos e fêmeas em doses até 400 mg/kg por 2 anos. Em cães recebendo tadalafila diariamente por 6 a 12 meses em doses de 25 mg/kg/dia e acima, houve alterações no epitélio do túbulo seminífero que resultaram numa diminuição da espermatogênese em alguns cães.

Gravidez (categoria B): a tadalafila não é indicada para uso em mulheres. Não houve evidência de teratogenicidade,

embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e camundongos que receberam até 1.000 mg/kg/dia. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós- natal em ratos, a dose de efeito não observado foi de 30 mg/kg/dia. Na rata prenha, a ASC para droga livre calculada nessa dose foi aproximadamente 18 ou 6 vezes a ASC humana em uma dose de 20 ou 40mg. Não há estudos de tadalafila em mulheres grávidas.

Efeito Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas: nenhum relato.

Uso Pediátrico: a tadalafila não é indicada para o uso em recém-nascidos e crianças.

Uso Geriátrico: indivíduos idosos sadios (65 anos ou mais) tiveram uma diminuição do *clearance* de tadalafila, resultando em uma alta de 25% de exposição à droga (ASC), quando comparados a indivíduos saudáveis, de idades entre 19 e 45 anos. Este efeito da idade não é clinicamente significativo e não exige um ajuste da dose.

Pacientes com Doença Cardiovascular: a atividade sexual possui um risco cardíaco potencial para pacientes com doença cardiovascular preexistente. Portanto, tratamentos para disfunção erétil, incluindo tadalafila, não devem ser usados em homens com doença cardíaca, para os quais a atividade sexual é desaconselhável. Os seguintes grupos de pacientes com doença cardiovascular não foram incluídos nos estudos clínicos:
- Pacientes com infarto do miocárdio nos últimos 90 dias;
- Pacientes com angina instável ou angina ocorrida durante uma relação sexual;
-Pacientes com insuficiência cardíaca classe 2 ou maior da *"New York Heart Association"* nos últimos 6 meses;
- Pacientes com arritmias não controladas, hipotensão (< 90/50 mmHg), ou hipertensão não controlada e
- Pacientes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses.

Os médicos devem considerar o risco cardíaco potencial da atividade sexual em pacientes com doença cardiovascular preexistente. Pacientes que apresentem sintomas durante a atividade sexual devem ser aconselhados a absterem-se de novas atividades sexuais e relatarem o episódio ao médico.

Pacientes com Insuficiência Hepática: a exposição à tadalafila (ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (*Child-Pugh* Classe A e B) é comparável à exposição em indivíduos sadios. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* Classe C). Portanto, tadalafila deve ser usada com cautela quando prescrito para pacientes deste grupo.

Pacientes com Insuficiência Renal: em um estudo de farmacologia clínica, usando dose única de tadalafila (5 a 10 mg), a exposição à tadalafila (ASC) duplicou em pacientes com *clearance* de creatinina 30 a 80 mL/min. Em um estudo de farmacologia clínica com dose de 10 mg, a dor lombar foi relatada como um evento adverso limitante em pacientes masculinos com *clearance* de creatinina 30 a 50 mL/min. Em uma dose de 5 mg, a incidência e severidade de dor lombar não foi significativamente diferente que em indivíduos sadios. Pacientes em hemodiálises tomando
10 ou 20 mg de tadalafila, não relataram dor lombar. Em indivíduos com insuficiência renal, incluindo aqueles em hemodiálise, a exposição à tadalafila (ASC) foi maior que em indivíduos saudáveis.

Combinação com Outras Terapias para Disfunção Erétil: a segurança e eficácia de combinações de tadalafila e outros inibidores da PDE5 ou tratamentos para disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso de tais combinações não é recomendado.

Atenção: contém 251,69 mg de lactose (tipo de açúcar)/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose- galactose.

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é esperado que a tadalafila cause inibição ou indução clinicamente significativa do *clearance* de drogas metabolizadas pelas isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que a tadalafila não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

Cetoconazol: tadalafila é principalmente metabolizada pelo CYP3A4. Um inibidor seletivo do CYP3A4, cetoconazol (400 mg diariamente), aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 312% e a $C_{máx}$ em 22%, e cetoconazol (200 mg diariamente) aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 107% e $C_{máx}$ em 15% com relação aos valores de ASC e $C_{máx}$ para tadalafila isoladamente.

Ritonavir: ritonavir (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, 2C9, 2C19, E 2D6, aumentou a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 124% sem alteração na $C_{máx}$. Embora interações específicas não tenham sido estudadas,

outros inibidores de protease do HIV, como o saquinavir e outros inibidores da CYP3A4, tais como eritromicina e itraconazol, provavelmente também aumentariam a exposição da tadalafila.

Rifampicina: um indutor do CYP3A4, rifampicina 600 mg diariamente, reduziu a exposição (ASC) da dose única de tadalafila em 88% e $C_{máx}$ em 46%, com relação aos valores de ASC e $C_{máx}$ para tadalafila isolada. Pode-se esperar que a administração concomitante de outros indutores CYP3A4 também possa diminuir as concentrações plasmáticas de tadalafila.

Agentes anti-hipertensivos: tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas e pode aumentar os efeitos hipotensores dos agentes anti-hipertensivos. Adicionalmente, em pacientes tomando múltiplos agentes antihipertensivos, cuja hipertensão não foi bem controlada, reduções maiores na pressão sanguínea foram observadas. Estas reduções não foram associadas com sintomas hipotensivos na grande maioria dos pacientes. Um apropriado aconselhamento médico deve ser dado aos pacientes quando estes são tratados com medicamentos anti-hipertensivos e tadalafila. Em estudos de farmacologia clínica, o potencial para a tadalafila aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes antihipertensivos foi examinado. As classes principais de agentes anti-hipertensivos foram estudadas, incluindo bloqueadores de canais de cálcio (amlodipina), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (enalapril), beta-bloqueadores (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (vários tipos e doses, sozinhos ou em combinação com tiazidas, bloqueadores de canal de cálcio, beta-bloqueadores, e/ou alfa-bloqueadores). A tadalafila não tem interação clinicamente significativa com nenhuma dessas classes. A análise dos estudos clínicos Fase 3 também não mostrou diferença nos eventos adversos em pacientes tomando tadalafila com ou sem medicação anti-hipertensiva.

Agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos: em dois estudos de farmacologia clínica, nenhuma diminuição significativa na pressão sanguínea foi observada quando a tadalafila foi administrada em indivíduos tomando tansulosina, um bloqueador seletivo alfa-adrenérgico. Quando tadalafila foi coadministrada em indivíduos sadios tomando doxazosina (4-8 mg diariamente), um bloqueador alfa-adrenérgico, houve um aumento dos efeitos hipotensores da doxazosina. O número de pacientes com diminuição da pressão sanguínea em pé, potencialmente clinicamente significativa, foi maior para esta combinação. Nestes estudos de farmacologia clínica houve sintomas associados com a diminuição da pressão arterial incluindo síncope. Doses mais baixas de doxazosina não foram estudadas. Quando tadalafila é administrada concomitantemente com um alfa-bloqueador, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com alfa-bloqueador antes de iniciar o tratamento com tadalafila.

Álcool: tadalafila não afetou as concentrações alcoólicas e o álcool não afetou as concentrações plasmáticas de tadalafila. Em altas doses de álcool (0,7 g/kg), a adição de tadalafila não induziu diminuição estatisticamente significativa na pressão sanguínea. Em alguns indivíduos, foram observadas tontura postural e hipotensão ortostática. Quando a tadalafila foi administrada com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), hipotensão não foi observada e tonturas ocorreram com frequência similar ao álcool administrado isoladamente.

Antagonistas H2: um aumento no pH gástrico resultante da administração de nizatidina não teve efeito significativo na farmacocinética de tadalafila.

Antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio): a administração simultânea de um antiácido (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) e tadalafila reduziu a velocidade aparente de absorção da tadalafila sem alterar a sua exposição (ASC).

Aspirina®: a tadalafila não potencializou o aumento do tempo de sangramento causado pela Aspirina®.

Varfarina (substrato do CYP2C9): a tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na exposição (ASC) à S-varfarina ou R-varfarina, nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina.

Teofilina (substrato da CYP1A2): a tadalafila não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica da teofilina.
Não foram conduzidos estudos clínicos com o propósito de investigar possíveis interações entre tadalafila e plantas medicinais, nicotina, testes laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de15ºC a 30°C).
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: comprimido revestido, branco e sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar: tadalafila deve ser administrada por via oral, independente das refeições.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia: a dose máxima recomendada de tadalafila é 20 mg, tomada antes da relação sexual e independente das refeições. A frequência máxima de dose recomendada é uma vez ao dia. A tadalafila provou ser eficaz a partir de 30 minutos após sua administração, por até 36 horas. Pacientes podem iniciar a atividade sexual em tempos variáveis em relação à administração, de maneira a determinar seu próprio intervalo ótimo de resposta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Mais de 1.000 pacientes foram tratados por mais de um ano e mais de 1.300 pacientes foram tratados por mais de 6 meses. Em estudos clínicos placebo-controlados de Fase 3, a taxa de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes tratados com tadalafila foi de 3,1%, comparada a 1,4% de pacientes tratados com placebo. Nestes estudos, os eventos adversos relatados com tadalafila foram geralmente leves ou moderados, transitórios e diminuíram com a continuação do tratamento.

Nos estudos clínicos, os seguintes eventos adversos foram relatados:

Reação Muito Comum (> 1/10): dor de cabeça.

Reação Comum (> 1/100 e ≤ 1/10): dor lombar, tontura, dispepsia, rubor facial, mialgia e congestão nasal, diarreia em pacientes idosos (≥ 65 anos), náusea e fadiga.

Reação Incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100): hiperemia conjuntival, sensações descritas como dor no olho, inchaço das pálpebras e dispneia, vômitos e edema periférico.

No acompanhamento pós-comercialização, os seguintes eventos adversos que foram relatados muito raramente em associação temporal nos pacientes usando tadalafila incluíram:

Reação Muito Rara (≤ 1/10.000):

Corpo como um todo: reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, edema facial, síndrome de *Stevens-Johnson* e dermatite esfoliativa.

Cardiovascular e cerebrovascular: eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, acidente vascular cerebral, dor torácica, palpitações e taquicardia foram relatados na pós- comercialização em associação temporal com o uso de tadalafila. A maioria dos pacientes que relataram estes eventos tinha fatores de risco cardiovascular preexistentes. Entretanto, não se pode determinar definitivamente se estes eventos são relacionados diretamente a estes fatores de risco, à tadalafila, à atividade sexual, ou à combinação destes e outros fatores. Hipotensão (mais comumente relatada quando a tadalafila é usada por pacientes que já estão tomando agentes anti-hipertensivos), hipertensão e síncope.

Gastrintestinal: dor abdominal e refluxo gastroesofágico.

Pele e tecidos subcutâneos: hiperidrose.

Sentidos especiais: visão borrada, neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, oclusão da veia retiniana e diminuição (alteração) do campo visual.

Urogenital: priapismo e ereção prolongada.

Sistema nervoso: enxaqueca.

Sistema respiratório: epistaxe.

Otológicos: na pós-comercialização foram relatados casos de diminuição ou perda repentina da audição em associação temporal com o uso de inibidores da PDE5, incluindo tadalafila. Em alguns casos, foram relatadas condições médicas e outros fatores que podem igualmente ter causado eventos adversos otológicos. Em muitos casos, a informação no acompanhamento médico foi limitada. Não é possível determinar se estes eventos estão relacionados diretamente ao uso de tadalafila, a fatores de risco subjacentes do paciente para a perda de audição, uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Doses únicas de até 500 mg de tadalafila foram administradas a indivíduos sadios, e doses múltiplas diárias de até 100 mg de tadalafila foram administradas a pacientes. Os eventos adversos foram similares àqueles observados com doses mais baixas. Em casos de superdose, medidas de suporte padrão devem ser adotadas conforme necessário. Hemodiálise contribui de modo não significativo para a eliminação da tadalafila.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1103

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi – SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 08/09/2026.

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			a petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/12/2014	1115250/14-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido Revestido 20 mg
06/03/2015	0200472/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Composição	VPS	Comprimido Revestido 20 mg
16/07/2015	0626411/15-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações do medicamento	VPS	Comprimido Revestido 20 mg
21/09/2015	0837541/15-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Todos os itens de bula adequação da DCB	VPS	Comprimido Revestido 20 mg
03/05/2016	1660332/16-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e precauções Reações adversas	VPS	Comprimido Revestido 20 mg
06/09/2016	2292170/16-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Quais males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	Comprimido revestido 20mg
28/08/2017	1821412/17-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Contraindicações	VP/ VPS	Comprimido revestido 20mg
17/12/2019	3483011/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Reações Adversas Superdose	VP/ VPS	Comprimido revestido 20mg
24/03/2020	0882482/20-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimido revestido 20mg

13/05/2022	2721314220	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Reações Adversas	VP/VPS	Comprimido revestido 20mg
27/09/2024	1328686248	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados e Eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 20mg
11/12/2026	1588399/25-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 20mg
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento Composição 3.Características farmacológicas 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia e modo de usar 9.Reações adversas Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 20mg