

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

CDS03OCT11

Industria Norteamericana

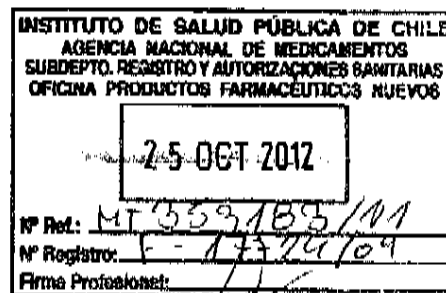
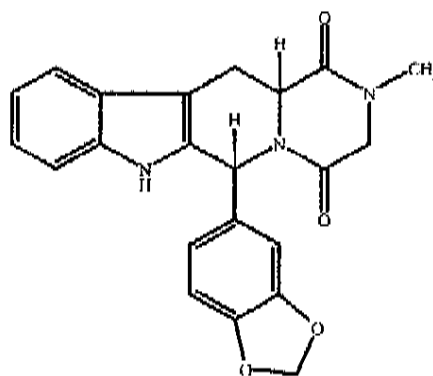
Cialis[®]
Tadalafil

5 mg

Comprimidos recubiertos

*Venta bajo receta médica.***DESCRIPCIÓN**

CIALIS (tadalafil) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPC). El tadalafil tiene la fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$, y su peso molecular es 389,41. La fórmula estructural es:



La designación química es pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-, (6R,12aR)-. Es un sólido cristalino prácticamente insoluble en agua y apenas soluble en etanol.

CIALIS se presenta en forma de comprimidos recubiertos de forma de almendra para administración oral. Cada comprimido contiene 2,5; 5; 10 ó 20 mg de tadalafil y los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (E464), óxido de hierro amarillo (E172), monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio (E171) y triacetina.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: tadalafil 5 mg y excipientes c.s.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Proposed Truth v1.0 (24Feb12)

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

1/40

Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

CIALIS [®] pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

INDICACIONES Y USO

Disfunción Eréctil

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).

Para que Cialis sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

Hiperplasia prostática benigna

CIALIS está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés).

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna

CIALIS está indicado para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (DE/BPH).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La erección del pene durante la estimulación sexual es provocada por el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene, como resultado de la relajación de las arterias y del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de GMPc en las células del músculo liso. El GMP cíclico provoca la relajación del músculo liso y aumenta el flujo de sangre hacia el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil al aumentar la cantidad de GMPc. El tadalafilo inhibe la PDE5. Como se necesita un estímulo sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 con tadalafilo no produce ningún efecto en caso de ausencia de estímulo sexual.

El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. No se ha establecido el mecanismo de reducción de los síntomas de la BPH.

Los estudios *in vitro* demostraron que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, la próstata y la vejiga, así como también en los músculos lisos vasculares y viscerales, en músculos esqueléticos, en las plaquetas, en los riñones, en los pulmones, en el cerebro y en el páncreas.

Los estudios *in vitro* demostraron que el efecto del tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Estos estudios han demostrado que el tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado, los leucocitos, el músculo esquelético y otros órganos. El tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, el tadalafilo es 700 veces más



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

potente para la PDE5 que para la PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafil es más de 9.000 veces más potente para la PDE 5 que para la PDE8, la PDE9 y la PDE10. El tadalafil es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata, los testículos, los músculos esqueléticos y en otros tejidos humanos (por ej., corteza adrenal). *In vitro*, el tadalafil inhibe la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, las actividades de la PDE11A4 en las concentraciones incluidas en el rango terapéutico. No se han definido el papel fisiológico ni la consecuencia clínica de la inhibición de la PDE11 en humanos.

Farmacodinamia

Efectos sobre la presión arterial

La administración de 20 mg de tadalafil a sujetos sanos no produjo una diferencia significativa en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución máxima media de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica de pic (diferencia en la disminución máxima media de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente). Además, no se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con nitratos

En estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafil (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicado el uso de CIALIS en pacientes que toman alguna forma de nitratos [ver *Contraindicaciones*].

Se realizó un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafil, en caso de necesitarse nitroglicerina en una situación de emergencia después de tomar tadalafil. Este fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 150 sujetos de sexo masculino de por lo menos 40 años (incluidos sujetos con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) que recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafil o placebo comparable durante 7 días. Los sujetos recibieron una sola dosis de 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) sublingual en momentos preestablecidos, tras la última dosis de tadalafil (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después del tadalafil). El objetivo del estudio era determinar cuándo, tras la dosificación del tadalafil, no se observaban interacciones evidentes sobre la presión arterial. En este estudio, se observó una interacción significativa entre el tadalafil y la NTG en cada momento hasta las 24 horas inclusive. A las 48 horas, según la mayoría de las mediciones hemodinámicas, no se observó interacción entre el tadalafil y la NTG, si bien un número algo mayor de los sujetos que recibieron tadalafil, en comparación con los sujetos que recibieron placebo, experimentaron una mayor disminución de la presión arterial en este momento. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar. Por lo tanto, la administración de CIALIS con nitratos está contraindicada. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS donde se considere médicamente necesario administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán

Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con monitoreo hemodinámico apropiado [ver *Contraindicaciones*].

Efecto sobre la presión arterial cuando se administra con bloqueadores alfa

Se realizaron seis estudios de farmacología clínica cruzados, aleatorizados, doble ciego para investigar la posible interacción del tadalafilo con alfabloqueantes en sujetos sanos de sexo masculino. En cuatro estudios, se administró una sola dosis oral de tadalafilo a sujetos sanos de sexo masculino que tomaron a diario (al menos durante 7 días) un bloqueador alfa por vía oral. En dos estudios, se administró un bloqueador alfa por vía oral a diario (al menos durante 7 días) a sujetos sanos de sexo masculino que tomaban dosis diarias repetidas de tadalafilo.

Doxazosina se realizaron tres estudios de farmacología clínica con tadalafilo y doxazosina, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico.

En el primer estudio de doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo con un diseño cruzado de 2 períodos, en sujetos sanos que tomaban 8 mg de doxazosina por vía oral a diario (N=18 sujetos). La doxazosina se administró al mismo momento que el tadalafilo o el placebo después de un mínimo de siete días de administración de doxazosina.

En el segundo estudio con doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos que tomaban doxazosina oral, ya fueran 4 u 8 mg diarios. El estudio (N=72 sujetos) se realizó en tres partes, cada una cruzada de tres períodos.

En la parte A (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 8. El tadalafilo se administró a las 8, a las 16 o a las 20. No hubo control con placebo.

En la parte B (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 20. El tadalafilo se administró a las 8, a las 16 o a las 20. No hubo control con placebo.

En la parte C (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 8 mg de doxazosina administrada a diario a las 8. En esta parte, el tadalafilo o el placebo se administraron a las 8 o a las 20.

Se evaluaron los eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. En el estudio (N=72 sujetos), se informaron 2 de estos eventos tras la administración de tadalafilo (hipotensión sintomática en un sujeto, que comenzó 10 horas después de la administración y duró aproximadamente 1 hora; y mareos en otro sujeto, que comenzaron 11 horas después de la dosis y duraron 2 minutos). No se informaron dichos eventos tras la administración de placebo. En el período previo a la dosis de tadalafilo, se informó de un evento grave (mareos) en un sujeto durante la fase preparatoria con doxazosina.

En el tercer estudio con doxazosina, sujetos sanos (N=45 tratados; 37 completaron el estudio) recibieron una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafilo o placebo durante 28 días en un diseño cruzado de dos períodos. Después de 7 días, se inició doxazosina a razón de 1 mg y se aumentó a 4 mg diarios durante los últimos 21 días de cada período (7 días con 1 mg; 7 días de 2 mg; 7 días de 4 mg de doxazosina).

Tras la primera dosis de 1 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y hubo un valor atípico en el grupo placebo debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Hubo 2 valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y ninguno en el grupo placebo tras la primera dosis de 2 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.

No hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y hubo dos en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie. Hubo un valor atípico con la dosis de 5 mg de tadalafilo y tres en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a PA sistólica de pie <85 mmHg. Tras el séptimo día de 4 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo; un sujeto del grupo placebo tuvo una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica de pie, y otro sujeto del grupo placebo tuvo una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. Todos los eventos adversos posiblemente relacionados con los efectos sobre la presión arterial fueron leves o moderados. Hubo dos episodios de síncope en este estudio, un sujeto después de una dosis de 5 mg de tadalafilo solo, y otro sujeto tras la administración conjunta de 5 mg de tadalafilo y 4 mg de doxazosina.

Tamsulosina - en el primer estudio de tamsulosina, se administró una sola dosis oral de 10, 20 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de 3 períodos, en sujetos sanos que tomaban 0,4 mg de tamsulosina, un bloqueador alfa-[1A]-adrenérgico selectivo, una vez al día (N=18 sujetos). El tadalafilo o el placebo se administraron 2 horas después de la tamsulosina tras un mínimo de siete días de dosis de tamsulosina.

No hubo sujetos con una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.

En el segundo estudio con tamsulosina, sujetos sanos (N=39 tratados; 35 completaron el estudio) recibieron 14 días de una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de dos períodos. Se agregó una dosis diaria de 0,4 mg de tamsulosina para los últimos siete días de cada período.

No hubo valores atípicos (sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en uno o más momentos). Un sujeto que recibió placebo y tamsulosina (Día 7) y un sujeto que recibió tadalafilo y tamsulosina (Día 6) tuvieron una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con la presión arterial. No se informó ningún síncope.

Alfuzosina— se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de dos períodos, en sujetos sanos que tomaban dosis diarias de comprimidos de liberación prolongada de 10 mg de clorhidrato de alfuzosina, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico (N=17 sujetos completaron el estudio). El tadalafilo o el placebo se administraron 4 horas después de la alfuzosina tras un mínimo de siete días de dosis de alfuzosina.

Hubo 1 valor atípico (sujeto con presión arterial sistólica de pie <85 mmHg) tras la administración de 20 mg de tadalafilo. No hubo sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en ningún momento. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.

Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con antihipertensivos

Amlodipina — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre amlodipina (5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. No hubo efectos del tadalafilo sobre los niveles de amlodipina en sangre y no hubo efectos de la amlodipina sobre los niveles del tadalafilo en sangre. La disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban amlodipina fue 3/2 mmHg, en comparación con el placebo. En un estudio similar que usó 20 mg de tadalafilo, no hubo diferencias clínicamente significativas entre el tadalafilo y el placebo en sujetos que tomaban amlodipina.

Bloqueadores del receptor de angiotensina II (con y sin otros antihipertensivos) — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II y 20 mg de tadalafilo. Los sujetos del estudio tomaban cualquier bloqueador del receptor de angiotensina II comercializado, ya sea solo, o como componente de un producto combinado, o como parte de un régimen de múltiples antihipertensivos. Tras la administración, las mediciones ambulatorias de la presión arterial revelaron diferencias de 8/4 mmHg entre tadalafilo y placebo en la presión arterial sistólica/diastólica.

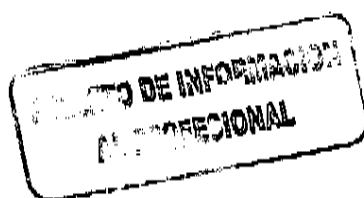
Bendrofluazida — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre bendrofluazida (2,5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban bendrofluazida fue de 6/4 mmHg, en comparación con placebo.

Enalapril — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre enalapril (10 a 20 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban enalapril fue de 4/1 mmHg, en comparación con placebo.

Metoprolol — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre metoprolol de liberación sostenida (25 a 200 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban metoprolol fue de 5/3 mmHg, en comparación con placebo.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con alcohol

El alcohol y los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. La interacción entre tadalafilo y el alcohol se evaluó en 3 estudios de farmacología clínica. En 2 de estos, se administró alcohol a una dosis de 0,7 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 6 onzas (177 ml) de vodka de 40° (80% de alcohol) en un hombre de 80 kg, y se administró tadalafilo a una dosis de 10 mg en un estudio y de 20 mg en otro. En ambos estudios, todos los pacientes ingirieron toda la dosis de alcohol en un lapso de 10 minutos. En uno de estos dos estudios, se confirmaron niveles de 0,08% de alcohol en sangre. En estos dos estudios, más pacientes tuvieron disminuciones clínicamente significativas en la presión arterial con la combinación de tadalafilo y alcohol que con alcohol solo. Algunos sujetos informaron mareos posturales y se observó hipotensión ortostática en algunos sujetos. Cuando se administraron 20 mg de tadalafilo con una dosis menor de alcohol (0,6 g/kg, lo que equivale a aproximadamente 4 onzas (120 ml) de vodka de 40° (80% de alcohol),



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

administrado en menos de 10 minutos), no se observó hipotensión ortostática, hubo mareos con la misma frecuencia que con alcohol solo, y no se potenciaron los efectos hipotensores del alcohol. El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos en pruebas de esfuerzo por ejercicio

Se investigaron los efectos del tadalafilo sobre la función cardíaca, la hemodinamia y la tolerancia al ejercicio en un solo estudio de farmacología clínica. En este estudio cruzado, ciego, se incorporaron 23 sujetos con cardiopatía coronaria estable y evidencia de isquemia cardíaca inducida por el ejercicio. El criterio principal de valoración era el tiempo hasta la isquemia cardíaca. La principal diferencia en el tiempo total de ejercicio fue de 3 segundos (10 mg de tadalafilo menos placebo), lo que no representó una diferencia clínicamente significativa. Análisis estadísticos posteriores demostraron que el tadalafilo no era inferior al placebo con respecto al tiempo hasta la isquemia. Debe destacarse que en este estudio, en algunos sujetos que recibieron tadalafilo seguido de nitroglicerina sublingual en el período posterior al ejercicio, se observaron reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, compatibles con un aumento de los efectos reductores de la presión arterial de los nitratos por la administración de tadalafilo.

Efectos sobre la visión

Dosis orales únicas de inhibidores de la fosfodiesterasa demostraron un deterioro transitorio relacionado con la dosis de la discriminación de los colores (azul/verde), mediante la prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell, con efectos máximos cerca del momento de los niveles máximos en plasma. Esta observación es compatible con la inhibición de la PDE6, que participa en la fototransducción en la retina. En un estudio para evaluar los efectos de una sola dosis de 40 mg de tadalafilo sobre la visión (N=59), no se observaron efectos sobre la agudeza visual, la presión intraocular ni en la pupilometría. Entre todos los estudios clínicos con CIALIS, rara vez se informaron cambios de la visión de los colores (menos del 0,1% de los pacientes).

Efectos sobre las características de los espermatozoides

Se realizaron tres estudios en hombres para evaluar el posible efecto sobre las características de los espermatozoides de 10 mg de tadalafilo (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados a diario. No hubo efectos adversos sobre la morfología de los espermatozoides ni sobre la movilidad de los mismos en ninguno de estos tres estudios. En el estudio con 10 mg de tadalafilo durante 6 meses y en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución en las concentraciones medias de espermatozoides con respecto al placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no se vio en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 6 meses. Tampoco hubo efectos adversos en las concentraciones medias de hormonas reproductivas, testosterona, hormona luteinizante u hormona foliculoestimulante ni con 10 ni con 20 mg de tadalafilo en comparación con placebo.

Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de una sola dosis de 100 mg de tadalafilo sobre el intervalo QT en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y fármaco activo (ibutilida intravenosa) en 90 hombres sanos de entre 18 y 53 años. El cambio medio en el QT_c (corrección de QT de Fridericia) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,9; 5,1). El cambio medio en el QT_c (corrección de QT individual) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,2; 4,4). Se eligió una dosis de 100 mg de tadalafilo (5 veces mayor que la dosis recomendada) porque esta dosis produce exposiciones que cubren las observadas con la administración conjunta de tadalafilo e inhibidores potentes de la CYP3A4 o las observadas en la insuficiencia renal. En este estudio, el aumento medio en la frecuencia cardíaca asociado con una dosis de 100 mg de tadalafilo en comparación con placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

Farmacocinética

En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran dentro de los 5 días con la administración una vez por día y la exposición es aproximadamente 1,6 veces mayor que después de una sola dosis.

Absorción — después de la administración de una sola dosis oral, la concentración plasmática máxima observada (C_{máx}) de tadalafilo se logra entre los 30 minutos y las 6 horas (mediana de tiempo de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo después de la administración oral.

La velocidad y el grado de absorción del tadalafilo no se ven afectados por los alimentos; por lo tanto CIALIS se puede tomar con o sin alimentos.

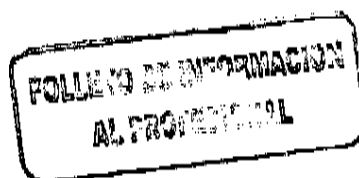
Distribución — el volumen medio aparente de distribución tras la administración oral es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en plasma se une a proteínas.

Menos del 0,0005% de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.

Metabolismo — el tadalafilo es metabolizado principalmente por la CYP3A4 en un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre metilación y glucuronidación extensas para formar el metilcatecol y el conjugado glucurónico de metilcatecol, respectivamente. El metabolito circulante principal es el glucurónico de metilcatecol. Las concentraciones de metilcatecol son inferiores al 10% de las concentraciones del glucurónico. Los datos in vitro sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.

Eliminación — la depuración oral media del tadalafilo es de 2,5 l/hr y la vida media terminal promedio es de 17,5 horas en sujetos sanos. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente en las heces (alrededor del 61% de la dosis) y en menor grado en la orina (alrededor del 36% de la dosis).

Uso en ancianos — sujetos ancianos sanos de sexo masculino (de 65 años o más) tuvieron una menor depuración oral de tadalafilo, lo que da como resultado una exposición 25% mayor (AUC)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

sin efectos sobre la $C_{\text{máx}}$ en relación con la observada en sujetos sanos de 19 a 45 años de edad. No se justifica un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la mayor sensibilidad a los medicamentos de algunas personas mayores [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Uso en niños — el tadalafilo no se evaluó en personas menores de 18 años [ver *Uso en poblaciones específicas*].

Pacientes con diabetes mellitus - en pacientes de sexo masculino con diabetes mellitus después de una dosis de 10 mg de tadalafilo, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente un 19% y la $C_{\text{máx}}$ fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. No se justifica un ajuste de la dosis.

Pacientes con BPH — En pacientes con BPH después de dosis únicas y múltiples de 20 mg de tadalafilo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la exposición (AUC y $C_{\text{máx}}$) entre sujetos ancianos (70 a 85 años) y más jóvenes (≤ 60 años de edad). No se justifica un ajuste de la dosis.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis — El tadalafilo no fue carcinogénico en ratas ni ratones cuando se administró a diario durante 2 años en dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, determinadas por el AUC de tadalafilo libre, fueron aproximadamente 10 veces para los ratones y 14 y 26 veces para las ratas macho y hembra, respectivamente, mayores que la exposición en humanos de sexo masculino que recibieron de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg.

Mutagénesis — El tadalafilo no fue mutagénico en las pruebas bacterianas de Ames *in vitro* ni en la prueba de mutación directa en células de linfoma de ratón. El tadalafilo no fue clastogénico en la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos ni en las pruebas de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad — No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo ni la morfología de los órganos reproductores de ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de tadalafilo de hasta 400 mg/kg/día, dosis que produjeron AUCs para el tadalafilo libre de 14 veces para los machos o 26 veces para las hembras mayores que las exposiciones observadas en seres humanos de sexo masculino que recibieron la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg. En perros Beagle que recibieron tadalafilo a diario durante 3 a 12 meses, se observó degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en el 20-100% de los perros, lo que produjo una disminución de la espermatogénesis en el 40-75% de los perros que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el AUC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOEL por sus siglas en inglés) (10 mg/kg/día) para tadalafilo libre fue similar a la esperada en humanos con la MRIID de 20 mg.

No hubo hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratas ni ratones tratados con dosis de hasta 400 mg/kg/día durante 2 años.

Ref.: MT353183/11

Reg. ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios en animales revelaron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratones y ratas se observó necrosis linfóide y hemorragia en el bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos con una exposición a tadalafilo libre de 2 a 33 veces mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En perros se observó una mayor incidencia de arteritis discriminada en estudios de 1 y 6 meses de duración con una exposición a tadalafilo libre de 1 a 54 mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En un estudio de 12 meses en perros no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros presentaron disminución marcada de glóbulos blancos (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con señales inflamatorias ante exposiciones a tadalafilo libre aproximadamente 14 a 18 veces mayores que la exposición en seres humanos con la MRHD de 20 mg. Los hallazgos anormales en los glóbulos blancos se revirtieron a las 2 semanas de interrumpido el tratamiento.

ESTUDIOS CLÍNICOS

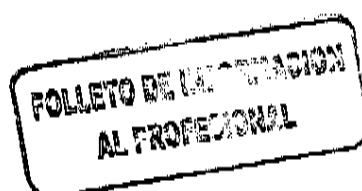
CIALIS para uso según necesidad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad del tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en 22 estudios clínicos de hasta 24 semanas de duración, en los que participaron más de 4000 pacientes. CIALIS, cuando se tomó según necesidad hasta una vez al día, demostró ser eficaz para mejorar la función eréctil de hombres con disfunción eréctil (DE).

CIALIS se estudió en la población general con DE en 7 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con diseño de grupos paralelos, de 12 semanas de duración. Dos de estos estudios se realizaron en los Estados Unidos y 5 se efectuaron en centros fuera de los EE.UU. Se realizaron estudios adicionales de eficacia y seguridad en pacientes con DE y diabetes mellitus y en pacientes que presentaron un estado de DE posterior a una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios.

En estos 7 estudios, se tomó CIALIS según necesidad, en dosis que variaron entre 2,5 y 20 mg, hasta una vez al día. Los pacientes podían elegir el período entre la administración de la dosis y el momento de intentar mantener relaciones sexuales. No se restringió el consumo de alimentos ni de alcohol.

Se utilizaron varias herramientas para evaluar el efecto de CIALIS sobre la función eréctil. Los 3 criterios principales de valoración fueron el dominio de función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) y las preguntas 2 y 3 del Perfil de Encuentros Sexuales (SEP). El IIEF es un cuestionario de recordación que abarca 4 semanas que se administró al final de un período inicial sin tratamiento y posteriormente en las visitas de seguimiento después de la aleatorización. El dominio de FE del IIEF tiene una puntuación total de 30 puntos, donde los puntajes mayores reflejan una mejor función eréctil. El SEP es un diario donde los pacientes registran cada intento de relación sexual durante todo el estudio. La pregunta 2 del SEP es "¿Logró introducir el pene en la vagina de su compañera?" La pregunta 3 del SEP es "¿La erección duró lo suficiente para tener una relación sexual satisfactoria?" Para cada paciente se obtiene el porcentaje total de intentos exitosos



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

de introducción del pene en la vagina (SEP2) y de mantener la erección para lograr una relación sexual satisfactoria (SEP3).

Resultados de la población general con DE en ensayos fuera de los EE.UU. — Los 5 estudios principales de eficacia y seguridad realizados en la población general con DE fuera de los EE.UU. incluyeron 1112 pacientes, con una media de edad de 59 años (rango 21 a 82 años). La población era 76% blanca, 1% negra, 3% hispana y 20% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (90%) informó DE de al menos 1 año de duración. En estos 5 estudios, la administración de 5, 10 y 20 mg de CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en las 3 variables de eficacia primaria. El efecto terapéutico de CIALIS no disminuyó con el tiempo. Además, hubo mejorías en los puntajes del dominio de EF, en las tasas de éxito basadas en las preguntas 2 y 3 del SEP y mejorías informadas por el paciente en las erecciones en todos los pacientes con DE de todos los grados de gravedad mientras tomaron CIALIS, en comparación los pacientes que recibieron placebo.

Por lo tanto, en los 7 estudios primarios de eficacia y seguridad, CIALIS mostró mejorías estadísticamente significativas en la capacidad de los pacientes para lograr una erección suficiente para la penetración vaginal y mantener la erección lo suficiente para una relación sexual satisfactoria, según la medición del cuestionario del IIEF y los diarios del SEP.

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus — Se demostró que CIALIS era efectivo en el tratamiento de la DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en los 7 estudios primarios de eficacia en la población general con DE (N=235) y en un estudio que evaluó específicamente CIALIS en pacientes con ED y diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=216). En este estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con diseño de grupos paralelos, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

Resultados de eficacia en pacientes con DE después de prostatectomía radical — Se demostró que CIALIS es efectivo en el tratamiento de pacientes que desarrollaron DE después de prostatectomía radical con preservación de nervios. En un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con diseño de grupos paralelos en esta población (N=303), CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

Resultados de los estudios para determinar el uso óptimo de CIALIS — Se realizaron varios estudios con el objetivo de determinar el uso óptimo de CIALIS en el tratamiento de la DE. En uno de esos estudios se determinó el porcentaje de pacientes que tuvieron erecciones satisfactorias dentro de los 30 minutos de la administración. En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 223 pacientes para recibir placebo, 10 mg o 20 mg de CIALIS. Con un cronómetro, los pacientes registraron el tiempo hasta lograr una erección satisfactoria después de la administración de la dosis. Se definió erección satisfactoria como al menos 1 erección en 4 intentos que derivó en una relación sexual satisfactoria. A los 30 minutos o antes, el 35% (26/74), el



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

38% (28/74) y el 52% (39/75) de los pacientes en los grupos de placebo, 10 y 20 mg respectivamente, informaron erecciones satisfactorias según lo definido anteriormente.

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia de CIALIS en un momento determinado después de la administración de la dosis, específicamente a las 24 horas y a las 36 horas después de la administración.

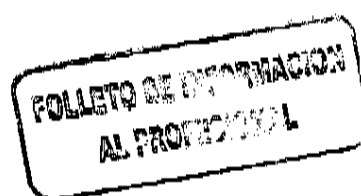
En el primero de estos estudios, 348 pacientes con DE fueron aleatorizados para recibir placebo o 20 mg de CIALIS. Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos de relación sexual en total; 2 intentos debían tener lugar 24 horas después de la administración y 2 intentos completamente separados debían tener lugar a las 36 horas de la administración. Los resultados demostraron una diferencia entre el grupo placebo y el grupo de CIALIS en cada uno de los momentos preestablecidos. A las 24 horas, (más específicamente entre 22 y 26 horas), 53/144 pacientes (37%) informaron al menos una relación sexual satisfactoria en el grupo placebo frente a 84/138 (61%) en el grupo que recibió 20 mg de CIALIS. A las 36 horas, (más específicamente entre 33 y 39 horas), 49/133 pacientes (37%) informaron al menos una relación sexual satisfactoria en el grupo placebo frente a 88/137 (64%) en el grupo que recibió 20 mg de CIALIS.

En el segundo de estos estudios, se aleatorizaron 483 pacientes de manera uniforme a 1 de 6 grupos: 3 grupos de administración de dosis diferentes (placebo, 10 mg o 20 mg de CIALIS) a los que se indicó que intentarían tener relaciones sexuales en 2 momentos diferentes (24 y 36 horas después de la administración de la dosis). Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos separados con la dosis asignada y en el momento establecido. En este estudio, los resultados demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo placebo y los grupos tratados con CIALIS en cada uno de los momentos preestablecidos. A las 24 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que dieron lugar a una relación sexual satisfactoria fue del 42, 56 y 67% para los grupos placebo, 10 mg y 20 mg de CIALIS, respectivamente. A las 36 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que dieron lugar a una relación sexual satisfactoria fue del 33, 56 y 62% para los grupos placebo, 10 mg y 20 mg de CIALIS, respectivamente.

CIALIS para uso una vez al día para DE

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la disfunción eréctil en 2 estudios clínicos de 12 semanas de duración y 1 estudio clínico de 24 semanas de duración en los que participó un total de 853 pacientes. CIALIS, cuando se tomó una vez al día, demostró ser eficaz para mejorar la función eréctil de hombres con disfunción eréctil (DE).

CIALIS se estudió en la población general con DE en 2 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con diseño de grupos paralelos de 12 y 24 semanas de duración respectivamente. Uno de estos estudios se realizó en los Estados Unidos y el otro se realizó en centros fuera de los EE.UU. Se realizó un estudio adicional de eficacia y seguridad en pacientes con DE y diabetes mellitus. CIALIS se tomó una vez al día en dosis que variaron entre 2,5 y 10 mg. No se restringió el consumo de alimentos ni de alcohol. El



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

momento de la actividad sexual no se limitó en relación al momento en que los pacientes tomaban Cialis.

Resultados de la población general con DE – el estudio primario de eficacia y seguridad en los EE.UU. incluyó un total de 287 pacientes, con una media de edad de 59 años (rango 25 a 82 años). La población era 86% blanca, 6% negra, 6% hispana y 2% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (>96%) informó DE de al menos 1 año de duración.

El estudio primario de eficacia y seguridad realizado fuera de los EE.UU. incluyó 268 pacientes, con una media de edad de 56 años (rango 21 a 78 años). La población era 86% blanca, 3% negra, 0,4% hispana y 10% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. El 93% de los pacientes informó de DE de al menos 1 año de duración.

En cada uno de estos estudios, realizados sin tener en cuenta el momento de administración de la dosis y de la relación sexual, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP. Cuando se tomó según las instrucciones, CIALIS fue efectivo para mejorar la función eréctil.

En el estudio doble ciego de 6 meses, el efecto terapéutico de CIALIS no disminuyó con el tiempo.

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus — CIALIS para uso una vez al día demostró ser eficaz en el tratamiento de la DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en ambos estudios en la población general con DE (N=79). Un tercer estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con diseño de grupos paralelos incluyó sólo pacientes con DE con diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=298). En este tercer estudio, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de los signos y síntomas de BPH en 3 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multinacionales, doble ciego, controlados con placebo, de diseño paralelo, de 12 semanas de duración. Dos de estos estudios se realizaron en hombres con BPH y un estudio fue específico para hombres con DE más BPH. El primer estudio (Estudio J) aleatorizó 1058 pacientes para recibir ya sea CIALIS 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ó 20 mg para uso una vez al día o placebo. El segundo estudio (Estudio K) aleatorizó 325 pacientes para recibir ya sea CIALIS 5 mg para uso una vez al día o placebo. La población total del estudio era 87% de raza blanca, 2% de raza negra, 11% de otras razas; el 15% era de etnia hispana. Se incluyeron pacientes con múltiples enfermedades concomitantes como por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares.

Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

El criterio principal de valoración de la eficacia en los dos estudios que evaluaron el efecto de CIALIS para los signos y síntomas de BPH fue el Puntaje Internacional para Síntomas de Próstata (IPSS, *por sus siglas en inglés*), un cuestionario de recordación de 4 semanas que se administró al inicio y al final del período introductorio con placebo y posteriormente en las visitas de seguimiento después de la aleatorización. El IPSS evalúa la gravedad de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia, nocturia) y síntomas obstructivos (vaciamiento incompleto, intermitencia, chorro miccional débil, y esfuerzo para orinar), con puntajes que variaron de 0 a 35; los puntajes numéricos mayores representan mayor gravedad. La tasa de flujo urinario máximo (Q_{max}), una medida objetiva del flujo urinario, se evaluó como criterio de valoración secundario de eficacia en el Estudio J y como criterio de valoración de seguridad en el Estudio K.

En cada uno de estos 2 estudios, CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo una mejoría estadísticamente significativa en el IPSS total en comparación con el placebo. La media del IPSS total reveló una reducción a partir de la primera observación programada (4 semanas) en el Estudio K y continuó disminuida durante 12 semanas.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día en DE con BPH

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la BPH en pacientes con ambas afecciones en un estudio controlado con placebo, multinacional, doble ciego, de grupos paralelos que aleatorizó 606 pacientes para recibir ya sea CIALIS 2,5 mg, 5 mg, para uso una vez al día o placebo. La gravedad de la DE varió de leve a grave y la gravedad de la BPH varió de moderada a grave. La población total del estudio tenía una media de edad de 63 años (rango 45 a 83) y el 93% era de raza blanca, el 4% de raza negra, el 3% de otras razas; el 16% era de etnia hispana. Se incluyeron pacientes con múltiples comorbilidades como por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares.

En este estudio, las covariables primarias fueron el IPSS total y el puntaje del dominio función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, *por sus siglas en inglés*). Uno de los criterios de valoración secundarios esenciales en este estudio fue la Pregunta 3 del diario del Perfil de Encuentros Sexuales (SEP3). El momento de la actividad sexual no se limitó con respecto al momento en que los pacientes tomaban CIALIS.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo mejorías estadísticamente significativas en el IPSS total y en el dominio FE del cuestionario del IIEF. CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo una mejoría estadísticamente significativa en la SEP3. CIALIS 2,5 mg no produjo mejoría estadísticamente significativa en el IPSS total.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No partir los comprimidos de CIALIS; se deberá tomar la dosis entera.

CIALIS para uso según necesidad en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para uso según necesidad en la mayoría de los pacientes es de 10 mg, tomada antes de la actividad sexual prevista.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

- Se podrá aumentar la dosis a 20 mg o reducirla a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día en la mayoría de los pacientes.
- Se demostró que CIALIS para uso según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de la administración. Por consiguiente, esto deberá tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre el uso óptimo de CIALIS.

CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil es de 2,5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual.
- La dosis de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil puede aumentarse a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual.

CIALIS para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días

CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna

La dosis recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual

Uso con las comidas

CIALIS puede tomarse independientemente de las comidas.

Uso en poblaciones específicas

Insuficiencia renal

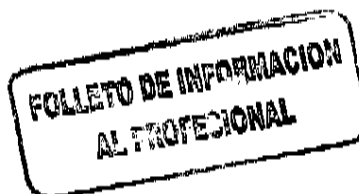
CIALIS para uso según necesidad

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez por día, y la dosis máxima es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: La dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas [*ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

CIALIS para uso una vez al día

Disfunción eréctil

- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda CIALIS para uso una vez al día [*ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil/Hiperplasia prostática benigna

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg. Podrá considerarse un aumento a 5 mg de acuerdo con la respuesta individual.
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda CIALIS para uso una vez al día [ver *Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

Insuficiencia hepática

CIALIS para uso según necesidad

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): La dosis no deberá exceder 10 mg una vez al día. El uso de CIALIS una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático y por consiguiente, se recomienda cautela.
- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de CIALIS [ver *Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

CIALIS para uso una vez al día

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): El uso de CIALIS una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático. Por consiguiente, se recomienda cautela si se indica CIALIS para uso una vez al día en estos pacientes.
- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de CIALIS [ver *Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

Medicaciones concomitantes

Nitratos

El uso simultáneo de nitratos en cualquiera de sus formas está contraindicado [ver *Contraindicaciones*].

Alfabloqueantes

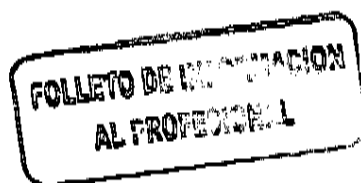
DE — Cuando CIALIS se coadministra con un alfabloqueante en pacientes tratados por DE, los pacientes deberán estar recibiendo un alfabloqueante a una dosis estable antes de iniciar el tratamiento, y CIALIS deberá instituirse a la dosis mínima recomendada [ver *Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

BPH — No se recomienda el uso de CIALIS combinado con alfabloqueantes para el tratamiento de la BPH [ver *Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

Inhibidores de la CYP3A4

CIALIS para uso según necesidad — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es 10 mg, no más de una vez cada 72 horas [ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas*].

CIALIS para uso una vez al día — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es 2,5 mg [ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas*].



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Disfunción Eréctil

~~**CIALIS—Una Dosis Diaria**~~

~~En varones adultos: La dosis recomendada es 5 mg y se recomienda que la toma se realice una vez al día aproximadamente a la misma hora.~~

Uso con Alimentos

~~CIALIS se puede tomar con o sin alimentos.~~

Uso en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Leve (eliminación de creatinina 51 a 80 mL/min.): No se requiere ajuste de la dosis.

Moderada (eliminación de creatinina 31 a 50 mL/min.): No se requiere ajuste de la dosis.

Grave (eliminación de creatinina <30 mL/min. y en hemodiálisis): No se recomienda el uso de CIALIS en una dosis diaria.

Insuficiencia Hepática

Leve o moderada (Clasificación Child Pugh A o B): ~~CIALIS de Una Dosis Diaria no ha sido evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, se recomienda tomar las precauciones del caso al recetar CIALIS de Una Dosis Diaria a estos pacientes.~~

~~Grave (Clasificación Child Pugh C): No se recomienda el uso de CIALIS.~~

Geriatría

~~No se requiere ajuste de la dosis en pacientes > de 65 años.~~

Medicamentos Adicionales Concomitantes

Nitritos

~~Está contraindicado el uso concomitante de cualquier forma de nitritos.~~

Bloqueadores Alfa

~~Cuando se administra CIALIS simultáneamente con un bloqueador alfa, los pacientes deben encontrarse estables en el tratamiento con la terapia con bloqueador alfa antes de iniciar el tratamiento con CIALIS, y se debe comenzar el tratamiento con CIALIS en la dosis mínima recomendada.~~

Inhibidores CYP3A4

~~Para pacientes que toman de manera concomitante inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o ritonavir, la dosis no debe ser mayor de 2,5 mg.~~



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg**

CONTRAINDICACIONES

~~No se debe usar tadalafilo en pacientes con hipersensibilidad conocida al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula.~~

Nitratos

~~Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico ~~dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas farmacéuticas~~, ya sea de manera regular y/o intermitente. En estudios farmacológicos clínicos, CIALIS ha mostrado que incrementa el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y CIALIS sobre la vía del óxido nítrico / guanosin monofosfato cíclico (cGMP).~~

Reacciones de hipersensibilidad

CIALIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria conocida al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa [*ver Reacciones Adversas*].

Enfermedades cardiovasculares

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los últimos 6 meses.
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada (>170/100 mm Hg).
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil y de la hiperplasia prostática benigna debe incluir una evaluación médica apropiada para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento.

Antes de recetar CIALIS, es importante considerar lo siguiente:

Cardiovascular

Los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, que incluyan CIALIS, no deben ser usados en hombres para quienes la actividad sexual sea desaconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. A los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

que experimenten síntomas al comenzar la actividad sexual, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar con la actividad sexual y busquen atención médica de inmediato.

Los médicos deberán explicar a ~~discutir con~~ los pacientes sobre la acción correcta a tomar en caso que presenten angina de pecho que requiera un tratamiento con nitroglicerina, después de haber tomado CIALIS. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS, cuando se considera que la administración de nitrato es médicamente necesaria para una situación con riesgo de muerte, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. No obstante, en dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitoreo hemodinámico apropiado. Por lo tanto, los pacientes que experimenten angina de pecho después de haber tomado CIALIS deben buscar atención médica de inmediato [Ver *Contraindicaciones*].

Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aórtica, y estenosis sub-aórtica hipertrófica ideopática) pueden ser sensibles a la acción de vasodilatadores, incluyendo inhibidores de PDE5.

~~tal como~~ Al igual que con otros inhibidores de PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. En un estudio farmacológico clínico, tadalafilo de 20 mg dio como resultado un descenso de la media máxima en la presión arterial en posición supina, con relación al placebo, de 1.6/0.8 mmHg en sujetos sanos. Aunque este efecto no debe tener consecuencias en la mayoría de pacientes, antes de recetar CIALIS, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados de manera adversa por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con grave descontrol autónomo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de PDE5.

Potencial para Interacciones Medicamentosas cuando se está tomando CIALIS una vez al día ~~de Una Dosis Diaria~~

Los médicos deben ser conscientes que CIALIS **una vez al día** ~~de Una Dosis Diaria~~ proporciona niveles de tadalafilo continuos en plasma y se debe tener en cuenta cuando se evalúa el potencial de interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, nitratos, bloqueadores alfa, anti-hipertensores e inhibidores potentes de CYP3A4) y con el consumo abundante de alcohol.

Erección Prolongada

Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas con más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado un daño irreversible al tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia.

CIALIS debe ser usado con cautela en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple, o leucemia), o en



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

pacientes con deformación anatómica del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie).

Ojos

Los médicos deben advertir a los pacientes que interrumpan el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, y busquen atención médica en caso de una pérdida de visión súbita en uno o en ambos ojos. Dicho evento ~~Es~~ puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION por sus siglas en inglés), una causa de disminución en la visión que incluye la pérdida permanente de la visión que ha sido informada en muy pocos casos después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5. ~~La mayoría de estos reportes fueron de pacientes que presentaban factores de riesgo tales como: bajo índice excavación/disco (“disco apretado”, en el fondo de ojo), edad por encima de los 50 años, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar.~~ No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores. Los médicos también deben explicar a ~~disentir con~~ los pacientes sobre el incremento de riesgo de NAION en individuos que ya han padecido de NAION en un ojo, incluyendo si dichos individuos pudieran ser afectados de manera adversa por el uso de vaso-dilatadores tales como los inhibidores de PDE5 [ver *Reacciones Adversas*].

En los estudios clínicos ~~las pruebas médicas~~ no se incluyeron pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias conocidas, incluyendo retinitis pigmentosa, y por ello no se recomienda el uso en estos pacientes.

Pérdida Súbita de la Audición

Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, y buscar atención médica de inmediato en caso de una disminución súbita o pérdida de la audición. Estos casos que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han informado que estos síntomas se presentan en asociación temporal con la toma ~~ingesta~~ de inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores [ver *Reacciones Adversas*].

Bloqueadores alfa y Antihipertensivos

Los médicos deben explicar a ~~disentir con~~ los pacientes sobre el potencial de CIALIS para incrementar el efecto hipotensor de ~~reductor de la presión arterial con el que cuentan~~ los bloqueadores alfa y medicamentos anti-hipertensivos.

Se aconseja tener cuidado ~~precaución~~ cuando se administran simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Tanto los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, como los y agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos son ~~ambos~~ vaso-dilatadores con efectos hipotensores ~~de~~ disminución de la presión arterial. Cuando se combinan ~~con~~ vaso-dilatadores ~~en combinación~~, se puede esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial de manera importante, lo que puede llevar a una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayo). Se debe tener en cuenta lo siguiente:

Disfunción Eréctil

- Los pacientes deben encontrarse estables en la terapia con bloqueadores alfa antes de comenzar el uso del inhibidor de PDE5. Los pacientes que muestran inestabilidad hemo-dinámica únicamente con terapia con bloqueadores alfa, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.
- En aquellos pacientes que se encuentran estables con la terapia con bloqueadores alfa, se debe comenzar con los inhibidores de PDE5 en las dosis mínimas recomendadas.
- En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de PDE5, la terapia con bloqueadores alfa se debe comenzar con la dosis mínima. El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con un incremento en la disminución de la presión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.
- La seguridad en el uso combinado de inhibidores PDE5 y bloqueadores alfa puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y otros fármacos anti hipertensivos [Ver Posología y Administración e Interacciones Medicamentosas].

Hiperplasia prostática benigna

- La eficacia de la administración simultánea de un bloqueador alfa y CIALIS para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna no se ha estudiado adecuadamente, y debido a los posibles efectos vasodilatadores del uso combinado que llevan a una reducción de la presión arterial, no se recomienda la combinación de CIALIS y bloqueadores alfa para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.
- Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfas por hiperplasia prostática benigna deberán interrumpir su bloqueador alfa por lo menos un día antes de iniciar CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Insuficiencia Renal

CIALIS para uso según necesidad

CIALIS deberá limitarse a 5 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o enfermedad renal terminal en hemodiálisis. La dosis inicial de CIALIS en pacientes con depuración de creatinina 30 – 50 mL/min deberá ser de 5 mg no más de una vez al día, y la dosis máxima deberá limitarse a 10 mg no más de una vez cada 48 horas. [Ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

CIALIS para uso una vez al día

Disfunción Eréctil



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min [*Ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Hiperplasia Prostática Benigna y Disfunción Eréctil / Hiperplasia Prostática Benigna

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. En pacientes con depuración de creatinina 30-50 mL/min, iniciar con una dosis de 2,5 mg una vez al día, y aumentarla a 5 mg una vez al día según la respuesta individual [*Ver Posología y Administración, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

~~Debido al incremento de exposición al tadalafilo (AUC), experiencia clínica limitada, y la falta de habilidad para influenciar la depuración por diálisis, no se recomienda CIALIS de Una Dosis Diaria en pacientes con insuficiencia renal grave. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.~~

Insuficiencia Hepática

CIALIS para uso según necesidad

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis de CIALIS no deberá exceder 10 mg. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

CIALIS para uso una vez al día

No se ha evaluado exhaustivamente el uso de CIALIS una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Por lo tanto, se recomienda precaución si se indica CIALIS para uso una vez al día en estos pacientes. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

~~CIALIS de Una Dosis Diaria no ha sido evaluado extensamente en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.~~

~~Por lo tanto, se recomienda tener cuidado al recetar a estos pacientes CIALIS de Una Dosis Diaria. Debido a que no se cuenta con información completa sobre pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo de pacientes.~~

Alcohol

Los pacientes deben tener en cuenta que tanto el alcohol como el CIALIS, así como el un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

combinada, los efectos hipotensores ~~reductores de la presión arterial~~ de cada compuesto individual pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que un consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con CIALIS puede incrementar el potencial para producir signos y síntomas ortostáticos incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.

Uso Concomitante de Inhibidores Potentes de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

CIALIS es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de CIALIS debe ser limitada a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir, ketoconazol e itraconazol. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 y CIALIS de Una Dosis Diaria, la dosis de CIALIS no debe exceder 2.5 mg.

Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otras Terapias para la Disfunción Eréctil

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de CIALIS con otros inhibidores de la PDE5 ni con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes que no tomen CIALIS con otros inhibidores de la PDE5. ~~Por lo tanto, no se recomienda el uso de dichas combinaciones.~~

Efectos en el Sangrado

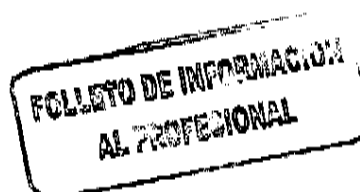
Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. El PDE5 se encuentra en las plaquetas. Cuando se administra en combinación con aspirina, el tadalafilo 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado, comparado con el efecto que la aspirina causa por si sola. CIALIS no ha sido administrado a pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa significativa. Aunque CIALIS no ha mostrado que incremente el tiempo de sangrado en sujetos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa de importancia debe basarse en una evaluación cuidadosa del costo-beneficio y con mucho cuidado.

~~Asesoramiento a~~ ~~Aconsejando a~~ ~~los~~ ~~Pacientes~~ ~~acerca~~ ~~de~~ ~~Enfermedades~~ ~~de~~ ~~Transmisión~~ ~~Sexual~~

El uso de CIALIS no brinda ~~efee~~ protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el aconsejar a los pacientes acerca de las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Consideración de otras afecciones urológicas antes de iniciar el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna

Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS para BPH, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, el cáncer de próstata y la BPH pueden coexistir.



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos ~~las pruebas clínicas~~ se llevan a cabo bajo condiciones sumamente variadas, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en las pruebas clínicas de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica médica.

Tadalafil se administró a más de 9000 ~~6550~~ hombres durante los estudios clínicos ~~las pruebas clínicas~~ a nivel mundial. En las pruebas de CIALIS para uso una vez al día ~~de Una Dosis Diaria~~, un total de 1434 ~~716~~ fueron tratados por 6 meses, 905 ~~389~~ por un año, y 115 por 2 años. Para CIALIS para uso según necesidad ~~se requiera~~, se trataron más de 1300 sujetos por 6 meses por lo menos, y 1000 sujetos por un año.

CIALIS para uso según necesidad en la DE

En ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo de 12 semanas de duración, la media de edad fue 59 años (rango 22 a 88) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil 10 ó 20 mg fue del 3,1%, en comparación con el 1,4% en los pacientes tratados con placebo.

Cuando en los estudios clínicos controlados con placebo se lo tomó según la recomendación, se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 1) para CIALIS para uso según necesidad:

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIALIS (10 ó 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo (incluido un estudio en pacientes con diabetes) para CIALIS para uso según necesidad en la DE

Reacción adversa	Placebo (N=476)	Tadalafil 5 mg (N=151)	Tadalafil 10 mg (N=394)	Tadalafil 20 mg (N=365)
Cefalea	5%	11%	11%	15%
Dispepsia	1%	4%	8%	10%
Dolor de espalda	3%	3%	5%	6%
Mialgia	1%	1%	4%	3%
Congestión nasal	1%	2%	3%	3%
Enrojecimiento ^a	1%	2%	3%	3%
Dolor en extremidad	1%	1%	3%	3%

^a El término enrojecimiento incluye: enrojecimiento facial y enrojecimiento

CIALIS para uso una vez al día en la Disfunción Eréctil de Una Dosis Diaria

En tres estudios clínicos ~~pruebas clínicas de Fase 3~~ controlados con placebo, con una duración de 12 o 24 semanas, la edad media fue 58 años (rango de 21 a 82) y la tasa de discontinuidad debido a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

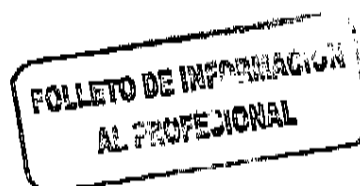
hechos adversos en los pacientes tratados con tadalafilo de 4.1%, comparada con 2.8% en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Se informaron los siguientes eventos adversos (*ver Tabla 2*) en pruebas médicas de 12 semanas de duración.

Tabla 2 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por Tratamiento-Eventos Adversos Emergentes \geq 2% de Pacientes Tratados con CIALIS para uso una vez al día de Una Dosis Diaria (2.5 o 5mg) y más Frecuente para Fármaco que Placebo en los Tres Estudios Clínicos Primarios de Fase-3 Controlados por Placebo a las 12 semanas (Incluyendo un Estudio en Pacientes con Diabetes) para CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil de Una Dosis Diaria.

Reacción Hecho Adversa	Placebo (N=248)	Tadalafilo 2.5 mg (N=196)	Tadalafilo 5 mg (N=304)
Cefalea	5%	3%	6%
Dispepsia	2%	4.3%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Infección del tracto respiratorio superior	1%	3%	3%
Ruborización	1%	1%	3%
Influenza	2%	3%	3%
Mialgia	1%	2%	2%
Tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor en extremidades	0%	1%	2%
Bronquitis	1%	2%	0%
Infección al tracto urinario	0%	2%	0%
Reflujo gastrointestinal	0%	2%	1%
Dolor abdominal	0%	2%	1%

Los siguientes hechos adversos fueron informados (*ver Tabla 3*) en tratamiento de 24 semanas en un estudio clínico de Fase-3 controlado con placebo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Tabla 3 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas ~~Tratamiento-Eventos Adversos Emergentes Reportados~~ por $\geq 2\%$ de Pacientes Tratados con CIALIS para uso una vez al día de ~~Una Dosis Diaria~~ (2.5 o 5mg) y más Frecuente para Fármaco que Placebo en Un Estudio Clínico ~~Primario de Fase 3~~ Controlado por Placebo con Duración del Tratamiento de 24 semanas para CIALIS para uso una vez al día de ~~Una Dosis Diaria~~ en la disfunción eréctil.

Reacción Hecho Adversa	Placebo (N=94)	Tadalafilo 2.5 mg (N=96)	Tadalafilo 5 mg (N=97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis viral	2%	3%	5%
Influenza	3%	5%	3%
Dolor de espalda	3%	5%	2%
Infección del tracto respiratorio superior	0%	3%	4%
Dispepsia	1%	4%	1%
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	0%	3%	2%
Mialgia	2%	4%	1%
Hipertensión	0%	1%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

CIALIS para uso una vez al día en la Hiperplasia Prostática Benigna y la Disfunción Eréctil con Hiperplasia Prostática Benigna

En tres estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, dos en pacientes con BPH y uno en pacientes con DE más BPH, la media de edad fue 63 años (rango 44 a 93) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en los pacientes tratados con tadalafilo fue del 3,6% en comparación con el 1,6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación informadas por lo menos por 2 pacientes tratados con tadalafilo incluyeron cefalea, dolor abdominal superior, y mialgia. Se informaron las siguientes reacciones adversas (ver Tabla 4).

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con CIALIS para uso una vez al día (5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en tres estudios clínicos controlados con placebo de tratamiento durante 12 semanas (incluidos dos estudios para CIALIS para uso una vez al día en la BPH y un estudio para DE más BPH)

Reacción adversa	Placebo	Tadalafilo 5 mg
------------------	---------	-----------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

	(N=576)	(N=581)
Cefalea	2,3%	4,1%
Dispepsia	0,2%	2,4%
Dolor de espalda	1,4%	2,4%
Nasofaringitis	1,6%	2,1%
Diarrea	1,0%	1,4%
Dolor en extremidad	0,0%	1,4%
Mialgia	0,3%	1,2%
Marcos	0,5%	1,0%

Otras reacciones adversas menos comunes (<1%) informadas en los estudios controlados de CIALIS para BPH o DE más BPH incluyeron: enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia, y espasmo muscular.

El dolor de espalda o mialgia fue reportado con las tasas de incidencia descritas en las Tablas 1 a 4. En las pruebas farmacológicas clínicas con tadalafilo, el dolor de espalda o mialgia se presenta generalmente de 12 a 24 horas después de la dosis y generalmente se solucionó dentro de las 48 horas. El dolor de espalda/mialgia asociado con el tratamiento con tadalafilo se caracterizó por un dolor ~~molestia~~ muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslo ~~bilateral difuso~~ o toracolumbar que se exacerba en ~~y fue agravado por~~ la posición supina. En general, se reportó que el dolor era leve o moderado y se solucionó sin tratamiento médico, pero se informó de un dolor de espalda fuerte con baja frecuencia (<5% de todos los informes). Cuando fue necesario el tratamiento médico, fueron generalmente efectivos el acetaminofén o fármacos anti inflamatorios no esteroides; sin embargo, en un pequeño porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento, se usó un narcótico suave (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente 0.5% de todos los sujetos tratados con CIALIS para uso según necesidad ~~demanda~~ discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/mialgia. En el estudio de extensión ~~extensivo~~ de etiqueta abierta de un año, se reportaron dolor de espalda y mialgia en 5.5% y 1.3% de pacientes, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo mediciones por inflamación, lesión muscular, o daño renal no revelaron evidencias de patología médica subyacente importante. Las tasas de incidencia para CIALIS para uso una vez al día ~~de Una Dosis Diaria~~ en Disfunción eréctil, hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil / hiperplasia prostática benigna se describen en las Tablas 2, 3 y 4. En los estudios de CIALIS para uso una vez al día ~~de Una Dosis Diaria~~, los eventos de dolor de espalda y mialgia fueron generalmente leves o moderados con una tasa de discontinuidad de <1% para todas las indicaciones ~~0.3%~~.

A través de todos los estudios con cualquier dosis de CIALIS, los reportes sobre cambios en la visión de colores fueron escasos (<0.1% de los pacientes).

La siguiente sección identifica eventos adicionales, menos frecuentes (<2%) reportados en estudios clínicos controlados ~~pruebas clínicas controladas~~ de CIALIS para uso una vez al día o para uso según necesidades. Una relación de causalidad de estos eventos con CIALIS es incierta. Se



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

excluyen de esta lista aquellos eventos que fueron menores, sin ninguna relación verosímil con el uso del fármaco, y con reportes demasiado imprecisos para ser significativos:

Organismo en general El Cuerpo en su totalidad - astenia, edema facial, fatiga, dolor

Sistema Cardiovascular - angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto al miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Sistema Digestivo - pruebas de función hepática anormal, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento en GGTP (gama glutamil transpeptidasa), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.

Sistema Músculo-esquelético - artralgia, dolor de cuello

Sistema Nervioso - mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo.

Sistema Renal y Urinario - insuficiencia renal.

Sistema Respiratorio - disnea, epistaxis, faringitis

Piel y Anexos Cutáneos - prurito, erupción cutánea, sudoración

Oftalmológico - visión borrosa, cambios en la visión de color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento de lagrimeo, hinchazón de párpados.

Orológico - disminución súbita o pérdida de la audición, tinnitus

Sistema Urogenital - incremento de la erección, erección espontánea del pene.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de CIALIS con posterioridad a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la medicación. Estos eventos han sido escogidos para ser incluidos ya sea debido a su gravedad, frecuencia de reportes, falta de una causa alternativa clara, o una combinación de estos factores.

~~Debido a que estas reacciones tomadas de una población de un tamaño incierto son informadas voluntariamente, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación de causa con la exposición al fármaco. La lista no incluye los eventos adversos reportados en pruebas clínicas y que se encuentran listados en otro lugar de esta sección.~~

Sistema Cardiovascular y cerebrovascular - Se han reportado después de la comercialización eventos hechos cardiovasculares graves, incluyendo infarto al miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebro-vascular, dolor de pecho, palpitaciones, ~~angina de pecho inestable, arritmia ventricular, ataque isquémico transitorio,~~ y taquicardia, en asociación temporal con el uso de tadalafilo.

La mayoría de estos pacientes, aunque ~~pero~~ no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Muchos de estos eventos se reportaron que ocurrieron durante o poco después de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

actividad sexual, y unos cuantos fueron reportados que ocurrieron después del uso de CIALIS y sin actividad sexual. Otros eventos se reportaron como ocurridos desde horas a días después del uso de CIALIS y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con CIALIS, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores, o con otros factores [ver *Advertencias y Precauciones*].

Organismo en general ~~El Cuerpo en su totalidad~~ - reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, y dermatitis exfoliativa.

Sistema Nervioso - migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones y amnesia global transitoria.

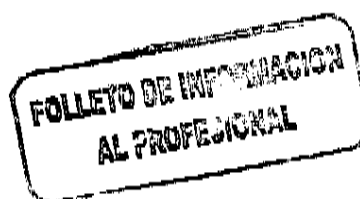
Oftalmológico - defecto en el campo visual, oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal. En el período post-comercialización, la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de la visión incluyendo la pérdida permanente de la visión, se ha reportado en raras ocasiones, ~~posteriores a la comercialización, cuando se ha hecho uso de~~ en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo CIALIS. La mayoría, pero no la totalidad de estos pacientes tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares para el desarrollo de NAION, incluyendo pero no necesariamente limitados a: la relación entre excavación y diámetro del disco ocular, edad por encima de los 50, diabetes, hipertensión, arteriopatía coronaria ~~arterio-coronopatía~~, hiperlipidemia, y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5, con los factores de riesgos vasculares subyacentes del paciente o con defectos anatómicos, con una combinación de estos factores, o con otros factores [ver *Advertencias y Precauciones*].

Otológicos - En el período post-comercialización, se han reportado casos de disminución súbita o pérdida de la audición ~~con posterioridad a la comercialización~~, en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos otológicos adversos. En muchos casos, la información sobre seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de CIALIS, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de audición, con una combinación de estos factores, o con otros factores [ver *Advertencias y Precauciones*].

Sistema Urogenital – priapismo [ver *Advertencias y Precauciones*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial para Interacciones Farmacodinámicas con CIALIS



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Nitratos - Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. En estudios farmacológicos clínicos, CIALIS ha mostrado que potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Para un paciente que haya tomado CIALIS, cuando se considera que la administración de nitrato es necesaria por razones médicas, para una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico [ver *Posología y administración, Contraindicaciones y Farmacología clínica*].

Bloqueadores Alfa - Se aconseja tener cuidado cuando se administra simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS y agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos ya que ambos son vasodilatadores cuyo efecto es la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. Los estudios farmacológicos clínicos han sido realizados con co-administración de tadalafilo con doxazosina o tamsulosina. [ver *Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*]

~~En dos estudios de farmacología clínica se observaron disminuciones no significativas en la presión sanguínea cuando se co-administró Tadalafilo a sujetos sanos que tomaban tamsulosina, un bloqueante alfa 1A adrenérgico selectivo. Cuando se co-administró Tadalafilo a sujetos sanos que tomaban doxazosina (4 a 8mg al día), un bloqueante alfa 1 adrenérgico, se observó un aumento del efecto hipotensor de la doxazosina. El número de pacientes con disminuciones clínicamente significativas en su presión arterial de pie fue mayor para la combinación. En dichos estudios hubo síntomas asociados a la disminución de la presión sanguínea incluyendo síncope.~~

Antihipertensivos - Los inhibidores de PDE5, incluyendo el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. Los estudios farmacológicos clínicos fueron realizados para evaluar el efecto de tadalafilo en la potenciación de los efectos de disminución de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos escogidos (amlodipina, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, bloqueadores-receptores, bendrofluazida, enalapril, y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones en la presión sanguínea luego de la co-administración de tadalafilo con estos agentes, en comparación con el placebo [Ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Alcohol - Tanto el alcohol como el tadalafilo, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman vasodilatadores leves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la presión arterial de cada compuesto individual. El consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más) combinado con CIALIS puede aumentar las posibilidades de signos y síntomas ortostáticos, los cuales incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial en posición de pie, mareos y cefalea. El tadalafilo no afectó las concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. [Ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*]

~~Tadalafilo no afectó las concentraciones de alcohol en plasma y el alcohol no afectó las concentraciones de tadalafilo en plasma. A altas dosis de alcohol (0.7 g/Kg), la adición de tadalafilo no indujo disminuciones estadísticamente significativas en la media de la presión arterial. Algunos sujetos refirieron vértigo postural e hipotensión ortostática. La hipotensión no fue observada cuando el tadalafilo fue administrado con dosis menores de alcohol (0.6 g/Kg) y el vértigo ocurrió con una frecuencia similar a la observada con el alcohol solo.~~

Potencial para que Otros Fármacos Afecten a CIALIS

Antiácidos - La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafilo redujeron la tasa de absorción aparente de tadalafilo sin alterar la exposición (AUC) al tadalafilo.

Antagonistas H₂ (por ejemplo, Nizatidina) - Un aumento en el pH gástrico producto de la administración de nizatidina no tuvo efecto importante en la farmacocinética.

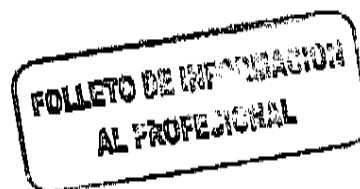
Inhibidores de Citocromo P450 - CIALIS es un sustrato de la CYP3A4 y es predominantemente metabolizado por esta isoenzima CYP3A4. Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición del tadalafilo.

CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol) - Ketoconazol (400 mg diario), un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, incrementó la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 312%, y C_{max} en 22%, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Ketoconazol (200 mg. diario) incrementó la exposición de tadalafilo 10 mg. dosis única (AUC) en 107% y C_{max} en 15%, relativo únicamente a los valores de tadalafilo 10 mg.

Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inhibidores de CYP3A4, tales como la eritromicina, itraconazoles, y jugo de uva, podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

Inhibidor de la Proteasa VIH - Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado sostenido), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6, incrementaron la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 32% con un 30% de reducción en C_{max}, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Ritonavir (200 mg. dos veces al día) incrementó la exposición de tadalafilo 20 mg. dosis única (AUC) en 124%, sin cambios en C_{max}, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

Inductores de Citocromo P450 - Los estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición del tadalafilo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina) – Rifampicina (600 mg, diario) un inductor de CYP3A4 redujo la exposición de tadalafilo 10 mg, dosis única (AUC) en 88% y C_{max} en 46%, relativo a los valores de tadalafilo 10 mg sólo. Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inductores de CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoina, y fenobarbital, podrían reducir la exposición del tadalafilo. No se justifica un ajuste de la dosis. La exposición reducida de tadalafilo con la co-administración de rifampicina u otros inductores de CYP3A4 pueden anticipar que disminuirá la eficacia de CIALIS para uso una vez al día; la magnitud de la disminución de la eficacia se desconoce.

Potencial para que CIALIS Afecte a Otros Fármacos

Aspirina - Tadalafilo no potenció el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por la aspirina.

Sustratos de Citocromo P450 - No se espera que CIALIS cause una inhibición clínicamente importante o una inducción de la depuración de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP) ~~isoformas~~. Los estudios han demostrado que el tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del P450, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1.

CYP1A2 (por ejemplo, Teofilina) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento (3 pulsaciones por minutos) de la frecuencia cardíaca asociado con la teofilina.

CYP2C9 (por ejemplo, Warfarina) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina, ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducida por warfarina.

CYP3A4 (por ejemplo, Midazolam o Lovastatin) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) al midazolam o lovastatin.

Glicoproteína-P (por ejemplo, Digoxina) - La co-administración de tadalafilo (40 mg una vez al día) por 10 días no tuvo efecto importante en la farmacocinética constante de digoxina (0.25 mg/día) en sujetos sanos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría B - CIALIS (tadalafilo) no está indicado para uso en mujeres. No hay estudios adecuados y bien controlados de CIALIS en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencias de daño fetal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

Efectos No-teratogénicos - Los estudios en reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad, o fetotoxicidad cuando se dio tadalafilo a ratas o ratones preñadas en exposiciones de hasta 11 veces la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg/día durante la organogénesis. En uno de dos estudios de desarrollo perinatal/postnatal en ratas, la supervivencia de las crías después del parto disminuyó luego de la exposición materna a dosis de tadalafilo más de 10 veces mayores que la MRHD basada en el AUC. Se observaron signos de toxicidad materna con dosis mayores a 16 veces la MRHD basada en el AUC. Las crías que sobrevivieron se desarrollaron y reprodujeron normalmente.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas con dosis de 60, 200, y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la supervivencia posnatal de las crías. El nivel sin efectos adversos observados (NOEL) para toxicidad materna fue 200 mg/kg/día y para toxicidad del desarrollo fue 30 mg/kg/día. Esto da múltiplos de exposición de aproximadamente 16 y 10 veces el AUC en humanos para la MRHD de 20 mg, respectivamente.

El tadalafilo y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo cual da lugar a exposición fetal en las ratas.

~~En un estudio experimental pre y posnatal en ratas, la dosis sobre la que no se observó ningún efecto fue de 30 mg/kg/día. En ratas preñadas el área bajo la curva (ABC) del fármaco libre para esta dosis es aproximadamente 18-6-6 veces el área bajo la curva (ABC) correspondiente a una dosis de 20 ó 40 mg en humanos respectivamente. Se presentaron signos de toxicidad materna en dosis mayores a 16 veces el MRDH basado en AUC. Las crías sobrevivientes tuvieron un desarrollo y desempeño reproductor normal. No hay estudios de Tadalafilo en mujeres embarazadas.~~

Lactancia

CIALIS no está indicado para uso en mujeres. Se desconoce si el tadalafilo se excreta en la leche materna. Mientras que el tadalafilo o algún metabolito de tadalafilo fue excretado en la leche materna de las ratas, los niveles del fármaco en la leche animal no pueden predecir los niveles del fármaco en la leche materna humana.

El tadalafilo y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente 2,4 veces mayores que las halladas en plasma.

Uso Pediátrico

CIALIS no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Uso Geriátrico

Del número total de sujetos en estudios clínicos sobre tadalafilo, aproximadamente el 25% tenía 65 años de edad o más, mientras que aproximadamente el 3% tenía 75 años o más. Del número total de sujetos en los estudios clínicos de tadalafilo en la BPH (incluido el estudio en DE/BPH), aproximadamente el 40% tenía más de 65 años, mientras que alrededor del 10% tenía 75 años y



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

más. No se observaron diferencias globales en cuanto a eficacia y seguridad entre los sujetos mayores (>65 años y ≥75 años de edad) ~~de 65 años~~ comparados con los sujetos menores (≤65 años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de dosis basado solamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos. ~~Sin embargo, debe considerarse una mayor sensibilidad a los medicamentos en algunas personas mayores.~~

Insuficiencia Hepática

En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación Child-Pugh A o B) fue comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No hay datos disponibles para dosis mayores de 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Hay datos insuficientes para sujetos con insuficiencia hepática grave (Clasificación Child-Pugh C).

Insuficiencia Renal

En estudios de farmacología clínica con una sola dosis de tadalafilo (de 5 a 10 mg), la exposición al tadalafilo (AUC) se duplicó en sujetos con depuración de creatinina de 30 a 80 mL/min. En sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, la C_{max} se duplicó y el AUC aumentó entre 2,7 y 4,8 veces luego de una sola administración de 10 ó 20 mg de tadalafilo. ~~En estudios de farmacología clínica usando una dosis única de tadalafilo (5 a 10 mg), la exposición al tadalafilo (AUC) se duplicó en sujetos que tenían insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 51 a 80 mL/min), o moderada (depuración de creatinina 31 a 50 mL/min). En sujetos con enfermedad renal en fase terminal y que están siendo sometidos a hemodiálisis, hubo un aumento del doble en C_{max} y 2.7 a 4.1 veces en AUC luego de la administración de una dosis única de 10 o 20 mg de tadalafilo.~~ La exposición al metilcatecol total (no conjugado más glucuronida) fue de 2 a 4 veces más alta en sujetos con insuficiencia renal, comparados con aquellos sujetos con función renal normal. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas con posterioridad a la dosis) contribuyó de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo o metabolito. En un estudio farmacológico clínico (N=28) a una dosis de 10 mg, se reportó dolor de espalda como un efecto adverso limitante en pacientes varones con depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min ~~insuficiencia renal moderada~~. A una dosis de 5 mg, la incidencia y gravedad del dolor de espalda no fue significativamente diferente que en la población general. En pacientes con hemodiálisis que tomaban 10 o 20 mg de tadalafilo, no se reportaron casos de dolor de espalda. [ver Dosis y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones]

SOBREDOSIS

Se han dado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos, y se han dado dosis múltiples diarias de hasta 100 mg. a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a aquellos vistos en dosis menores. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas regulares de apoyo, según se requiera. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

En Argentina: ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

La erección del pene durante la estimulación sexual es ocasionada por el incremento en el flujo de sangre en el pene producto de la relajación de las arterias del pene y el músculo liso del cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación del óxido nítrico (NO) de los terminales nerviosos y células endoteliales, que estimulan la síntesis de cGMP en las células del músculo liso. El cGMP cíclico ocasiona la relajación del músculo liso y un incremento en el flujo sanguíneo hacia el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) estimula la función eréctil incrementando la cantidad de cGMP. El tadalafil inhibe la PDE5. Debido a que se requiere estimulación sexual para iniciar la liberación local del óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por tadalafil no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafil es un inhibidor selectivo de PDE5. Se encuentra PDE5 en el músculo liso del cuerpo cavernoso, músculo liso vascular y visceral, músculo esquelético, plaquetas, riñones, pulmones, cerebro y páncreas.

Estudios *in vitro* han mostrado que el efecto de tadalafil es más potente en PDE5 que en otras fosfodiesterasas. Estos estudios han mostrado que tadalafil es >10,000 veces más potente para PDE5 que para enzimas PDE1, PDE2, PDE4, y PDE7, que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. Tadalafil es >10,000 veces más potente para PDE5 que para PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Adicionalmente, tadalafil es 700 veces más potente para PDE5 que para PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la foto transducción. Tadalafil es >9,000 veces más potente para PDE5 que para PDE8, PDE9, y PDE10. Tadalafil es 14 veces más potente para PDE5 que para PDE11A1 y 40 veces más potente para PDE5 que para PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de PDE11. PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata humana, testículos, músculo esquelético y en otros tejidos. *In vitro*, tadalafil inhibe al recombinante humano PDE11A1 y en menor grado, las actividades de PDE11A4 en concentraciones dentro del rango terapéutico. No se han definido el papel fisiológico y la consecuencia clínica de la inhibición de PDE11 en humanos.

Estudios sobre la Visión — En un estudio para evaluar los efectos de tadalafil (40mg) sobre la visión, no se detectó ninguna insuficiencia de discriminación de color (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100 hue. Este hallazgo es consistente con la baja afinidad de tadalafil para



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

PDE6 comparado con PDE5. Además, no se observaron efectos en la agudeza visual, electroretinogramas, presión intraocular, o pupilometría. A través de todos los estudios clínicos, los reportes sobre cambios en el color de la visión fueron raros (<0.1%).

Estudios sobre la Presión Sanguínea y Ritmo Cardíaco—La administración de Tadalafilo (20mg) a sujetos sanos no produjo ninguna diferencia importante cuando es administrado a sujetos sanos, comparado con el placebo en presión arterial sistólica y diastólica en posición supina (disminución de la media máxima de 1.6/0.8 mm Hg, respectivamente), en presión sistólica y diastólica en posición ortostática comparada con placebo (disminución de la media máxima de 0.2/4.6 mm Hg, respectivamente), y ningún cambio importante en el ritmo cardíaco. Se registraron mayores efectos en sujeto que recibían nitratos concomitantes.

Estudios sobre Espermatogénesis—se realizaron tres estudios en hombres para evaluar el efecto potencial sobre la espermatogénesis del tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y un estudio de 9 meses) en administración diaria. No hubo efectos adversos en la morfología o motilidad del espermatozoide en ninguno de los tres estudios. En el estudio de tadalafilo 10 mg por 6 meses y el estudio de tadalafilo 20 mg por 9 meses, los resultados mostraron una disminución en las concentraciones medias de espermatozoide relativas con el placebo. Este efecto no se vio en el estudio de tadalafilo 20 mg tomado por 6 meses. En el estudio de 9 meses, las disminuciones en la concentración de espermatozoide fueron asociadas con mayor frecuencia eyaculatoria. La frecuencia eyaculatoria no fue evaluada en los estudios de 6 meses. Además, no hubo efecto adverso en las concentraciones medias de hormonas reproductivas, testosterona, hormona luteinizante, u hormona estimulante del folículo ya sea con tadalafilo 10 o 20 mg comparado con placebo.

Efectos sobre la Función Eréctil

Una Dosis Diaria:

El Tadalafilo en dosis de 2.5, 5, y 10 mg tomadas una dosis diaria han sido evaluados en 3 estudios clínicos que involucraban a 853 pacientes de diversas edades (rango desde 21 a 82 años) y etnicidad, con disfunción eréctil de diversos grados de intensidad (leve, moderada, grave) y etiologías. En los dos estudios primarios sobre eficacia en poblaciones en general, del 76 al 85% de los pacientes reportaron que el tadalafilo 5 mg tomado una vez al día mejoraba sus erecciones comparado con 29 y 30% del placebo. También, los pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de intensidad reportaron mejoras en las erecciones tomando tadalafilo una vez al día. En los estudios primarios sobre eficacia, 62 y 69% de los intentos de tener relaciones sexuales mostrados en los estudios sobre la población en general fueron exitosos en pacientes tratados con tadalafilo 5mg comparado con 34 y 39% en aquellos con placebo. Tadalafilo 5 mg mejora de manera importante la función eréctil durante el período de 24 horas entre las dosis.

Propiedades Farmacocinéticas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

~~Dentro de un rango de dosis de 2.5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos.~~

~~Se obtuvieron concentraciones constantes en plasma dentro de 5 días de una desifación de una dosis diaria y la exposición es aproximadamente 1.6 veces mayor que después de una sola dosis.~~

~~Absorción—Después de la administración de una dosis única oral, la concentración máxima de plasma observada (C_{max}) de tadalafilo se logra entre 30 minutos y 6 horas (el tiempo medio es de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo luego de la dosis oral.~~

~~La tasa y la extensión de absorción de tadalafilo no se ven influenciadas por la alimentación; de manera que CIALIS puede ser tomado con o sin alimentos.~~

~~Distribución—El volumen medio de distribución aparente luego de la administración oral es aproximadamente 63 L, indicando que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, 94% de tadalafilo en plasma se fija a las proteínas.~~

~~Menos del 0.0005% de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.~~

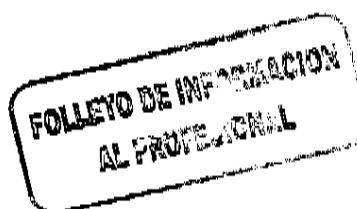
~~Metabolismo—Tadalafilo es metabolizado predominantemente por CYP3A4 a un metabolito catecol. El metabolito catecol pasa por una extensa metilación y glucuronidación para formar el metilcatecol y el metilcatecol glucuronida conjugado, respectivamente. El metabolito mayor circulante es el metilcatecol glucuronida. Las concentraciones de metilcatecol son menos que el 10% de las concentraciones de glucuronida. Los datos *in vitro* sugieren que no se espera que los metabolitos estén farmacológicamente activos en concentraciones de metabolitos observadas.~~

~~Eliminación—La depuración media oral de tadalafilo es de 2.5 L/hr y la vida media terminal es 17.5 hrs en sujetos sanos. Tadalafilo se excreta principalmente como metabolitos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor cantidad en la orina (aproximadamente 26% de la dosis).~~

~~Geriatría—Hombres sanos mayores (65 años o más) tuvieron una menor depuración de tadalafilo resultando en una exposición 25% mayor (AUC) sin ningún efecto en C_{max} relativo a lo que se observó en sujetos sanos de 19 a 45 años. No se justifica ningún ajuste en la dosis basándose únicamente en la edad. Sin embargo, debe considerarse una mayor sensibilidad a los medicamentos en algunas personas mayores.~~

~~Pediatría—Tadalafilo no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.~~

~~Pacientes con Diabetes Mellitus—En pacientes varones con diabetes mellitus después de una dosis de tadalafilo de 10 mg, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente en 19% y el C_{max} fue menor que el observado en sujetos sanos. No se justifica un ajuste de la dosis.~~



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

~~Carcinogénesis, Mutagénesis, Insuficiencia Reproductiva~~

~~Tadalafilo no tuvo un efecto carcinogénico en ratas y ratones cuando se administró diariamente por 2 años en una dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, tal como son medidas por AUC de tadalafilo no fijado, fueron aproximadamente 10 veces para ratones, y 14 y 26 veces para ratas macho y hembra respectivamente, de las Exposiciones Máximas Recomendadas para Humanos (MRHD) de 20 mg.~~

~~Tadalafilo no tuvo un efecto mutagénico en los ensayos Ames bacterianos *in vitro* o la prueba de mutación en células de linfoma de ratones.~~

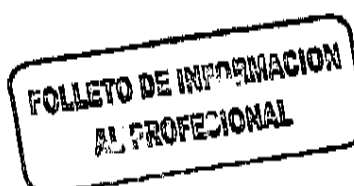
~~Tadalafilo no tuvo un efecto clastogénico y en la prueba de anomalías cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos o en ensayos *in vivo* en micro núcleos de ratas.~~

~~No hubo efectos en la fertilidad, desempeño reproductivo o morfología de los órganos reproductivos de las ratas machos o hembras a las que se suministró una dosis oral de tadalafilo de hasta 400 mg/kg/día, una dosis produce AUC para tadalafilo no fijado de 14 veces más para machos y 26 veces más para hembras que las exposiciones observadas en varones humanos a quienes se da el MRHD de 20 mg. En perros sabuesos a los que se les suministró tadalafilo diariamente por un periodo de 3 a 12 meses, hubo degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y la atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en un 20-100% de los perros tuvo un efecto de disminución de la espermatogénesis en un 40-75% de los perros a los que se le suministró una dosis de < 10 mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en AUC) a nivel de efectos adversos no observados (NOEL) (10 mg/kg/día) por tadalafilo no fijado fue similar a la esperada en humanos a los que se les suministró una dosis de 20 mg. MRDH.~~

~~No hubo hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratas o ratones tratados con dosis de hasta 400 mg/kg/día por 2 años.~~

~~Toxicología Animal y/o Farmacología~~

~~Los estudios en animales mostraron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratones y ratas, se vio necrosis linfática y hemorragia en el bazo, timo, y nódulos linfáticos mesentéricos en los animales que estuvieron expuestos al tadalafilo no fijado de 2 a 33 veces por encima de la exposición humana (AUC) en MRDH de 20 mg. En perros, se observó un incremento en la incidencia de arteritis diseminada en los estudios llevados a cabo en un periodo de 1 y 6 meses con exposición con tadalafilo no fijado de 1 a 54 veces por encima de la exposición humana (AUC) en MRDH de 20 mg. En un estudio realizado a perros por un periodo de 12 meses, no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros exhibieron disminución marcada de células blancas (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con signos de inflamación en exposiciones no fijadas de tadalafilo de aproximadamente 14 a 18 veces la exposición humana a MRHD de 20 mg. Los hallazgos de hematíes anormales fueron reversibles a las 2 semanas después de dejar de suministrarles el fármaco.~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

~~Estudios sobre Toxicología Reproductiva~~

~~Se realizaron estudios sobre reproducción en ratas y ratones en exposiciones de hasta 11 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 20 mg, y no ha revelado ninguna evidencia de insuficiencia para fecundar o daño al feto debido al tadalafil. Además, no hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad, o fetotoxicidad cuando se dio tadalafil a ratas o ratones preñadas a exposiciones de hasta 11 veces el MRHD durante el periodo de mayor desarrollo de órganos.~~

~~En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas con dosis de 60, 200 y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la tasa de supervivencia postnatal de las crías. El nivel de efecto no observado (NOEL) para toxicidad materna fue de 200 mg/kg/día y para la toxicidad de desarrollo fue de 30 mg/kg/día. Esto da aproximadamente entre 16 a 10 veces las exposiciones múltiples, respectivamente, del AUC humano para el MRHD de 20 mg.~~

~~Tadalafil y/o sus metabolitos atraviesa la placenta, ocasionando la exposición del feto en estudios realizados en ratas.~~

~~Tadalafil y/o sus metabolitos fueron secretados en la leche de ratas lactantes en concentraciones de aproximadamente 2,4 veces mayores de las que se encuentran en el plasma.~~

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30°C.

Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

PRESENTACIONES

Caja de cartón Envases (estuches) conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Fabricado por Lilly del Caribe Inc., Carolina, Puerto Rico.

Acondicionado por Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 50.797. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

CHILE

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. y Cia Ltda. Edificio El Golf, Avda. Apoquindo 3600 Piso 5, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly S.A, Ginebra, Suiza. Distribuido por Novofarma Service S.A Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Registro ISP N° F-17.724/09. Patentes de Invención N°.



Ref.: MT353183/11

Reg.ISP N° F-17724/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CIALIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

COLOMBIA: Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D. C. - Colombia. Reg. Nro. INVIMA 2009 M-0010165.

ECUADOR: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Reg. Sanit. 29.240-05-10.

PERU:

Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana)

VENEZUELA: Advertencia: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. Importado y Distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S. A. RIF J-00022299-1. Reg. M.P.P.S. Nro. E.F. 38.764/11. Con prescripción facultativa, Farmacéutico Patrocinante: Dr. Henry Regalado Ortiz. CPE0311217375.
Servicio de atención al paciente: 0 800 0054559

CENTRO AMERICA y REPÚBLICA DOMINICANA: Venta con receta médica.

