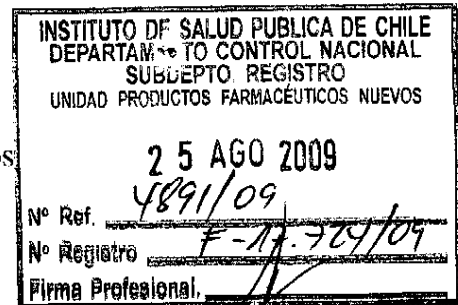


Folleto de información al profesional

Cialis
Tadalafil
5 mg
Comprimidos recubiertos



FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
Tadalafil 5 mg.

Excipientes (lactosa monohidrato 1.27 mg, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, estereato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172) y talco) c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

CIALIS pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
ATC: G04BE

INDICACIONES Y USO

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que CIALIS sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tome siempre CIALIS siguiendo exactamente las indicaciones de su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro. La administración del comprimido es por vía oral. Tome el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar CIALIS con o sin alimentos.

Uso en varones adultos: En general, la dosis ~~máxima~~ recomendada de CIALIS es de ~~20~~ 10 mg tomados antes de la actividad sexual; en cuyo caso, la frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

En aquellos pacientes en los que tadalafil 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg.

En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento a demanda y que prevean un uso frecuente de CIALIS (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico. En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

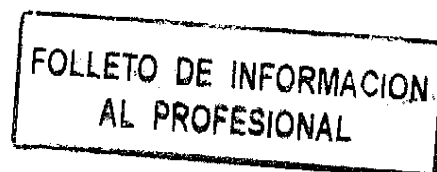
Uso en Poblaciones Especiales

Uso en varones ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

Uso en varones con insuficiencia renal

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



Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

(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): La dosis máxima recomendada es de 10 mg. No se recomienda la administración diaria de CIALIS (*ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas*).

Uso en varones con insuficiencia hepática

Leve o moderada (Clasificación Child Pugh A o B): La dosis recomendada de CIALIS es de 10mg tomados antes de la relación sexual, con o sin alimentos.

Grave (Clasificación Child-Pugh grado C): Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave. En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de CIALIS superiores a 10mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (*ver Propiedades Farmacocinéticas*).

Uso en varones diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes

CIALIS no debe utilizarse en menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

En estudios clínicos, Tadalafil ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa es debido a la combinación de los efectos de Tadalafil y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Tadalafil está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.

No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a Tadalafil o a cualquiera de sus excipientes. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Úsese sólo por indicación y vigilancia médica.

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

La actividad sexual conlleva un riesgo potencial para pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Por ello, no se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo Tadalafil, en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes que presenten síntomas al inicio de la actividad sexual no deben continuar y deben reportar el episodio a su médico.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con antihipertensivos, tadalafil puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie una pauta de administración diaria de tadalafil, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos a su inclusión,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o más graves de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores a su inclusión,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/150 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos a su inclusión.

Además, no existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de Tadalafilo en los siguientes grupos:

- pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min),
- pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh clase C)

En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes debe hacerse con precaución.

La neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica (sus siglas en Inglés, NAION) es una causa de pérdida de la visión incluyendo la pérdida permanente de la misma. Ha habido reportes posmercado muy poco frecuentes de NAION en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5. Los médicos deben advertir a los pacientes que dejen de usar todo inhibidor de PDE5, incluido CIALIS, y buscar atención médica si sufren una pérdida súbita de visión en un ojo o en ambos. Es imposible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de PDE5 o con otros factores. Los médicos también deben hablar con los pacientes acerca del mayor riesgo de NAION en personas que ya han sufrido NAION en un ojo, y si tales personas podrían verse afectados en forma adversa por el uso de vasodilatadores tales como los inhibidores de PDE5 (ver *REACCIONES ADVERSAS - reportes posmercado: Oftalmológicos*).

Los médicos deben también advertir a los pacientes que dejen de usar todo inhibidor de PDE5, incluido CIALIS y buscar atención médica si sufren una pérdida súbita o disminución de la audición. Estos eventos, los cuales pueden estar acompañados por tinitus y vértigo, han sido reportados en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluido CIALIS. Es imposible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de PDE5 o con otros factores. (ver *REACCIONES ADVERSAS - reportes posmercado: Auditivos*).

El régimen de administración diaria de CIALIS no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, debido a que existe un aumento en la exposición a tadalafilo (ABC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de CIALIS a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse CIALIS, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Se han realizado informes infrecuentes de erecciones prolongadas durante más de 4 horas y de priapismo (erecciones dolorosas que duran más de 6 horas) para esta clase de compuestos. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten erecciones de cuatro horas de duración o más, que acudan inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluido CIALIS, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. No se conoce si CTAL TS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes la administración concomitante de CIALIS puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina (Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

Debe tenerse precaución cuando se prescriba CIALIS a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea, aumenta la exposición a tadalafilo (ABC) (Ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Tadalafilo con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por ello, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

CIALIS contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición a tadalafilo en embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (*ver Carcinogénesis, Mutagénesis y alteraciones de la Fertilidad*). Se desconoce si el tadalafilo se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a CIALIS, antes de conducir o utilizar máquinas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y alteraciones de la Fertilidad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El ABC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el ABC humana para una dosis de 20 mg. No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 - 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Informe a su médico de todos los medicamentos que está usando, incluyendo aquellos que usted ha adquirido sin receta.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (ABC) a

tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15%, en relación con los valores de ABC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (ABC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la C_{max}. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (ABC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max}. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por tanto, podría existir un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el ABC de tadalafilo en un 88 %, en relación con los valores de ABC para tadalafilo solo (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamacepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

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

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los agentes antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (ainlodipino), inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluzida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo con ninguna de estas clases (se utilizó la dosis de 10 mg excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg). En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tornaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes - ver más abajo-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fasc 3 mostró que

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MARO8

no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tornaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*). En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se reportaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener cuidado al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

La concentración de alcohol (nivel máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 ó 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase la velocidad de absorción del alcohol (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta dos horas después de la ingesta de alcohol). Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % (vodka) en un varón de 80 kg) pero en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con la misma frecuencia que con alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas. En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque este efecto es menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

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

Tadalafilo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (ABC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Tadalafilo no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico. No se han realizado estudios de interacción específicos con fármacos antidiabéticos.

REACCIONES ADVERSAS

~~Si usted presenta alguna reacción adversa mientras está en tratamiento consulte a su médico.~~

En estudios clínicos realizados en todo el mundo, se administró Tadalafilo a más de 5,700 hombres (promedio de edad: 59 años; límites de edad: 19 a 87 años). Más de 1000 pacientes fueron tratados durante 1 año o más, y más de 1300 pacientes recibieron tratamiento por 6 meses o más.

Los eventos adversos comunicados durante los estudios clínicos con Tadalafilo fueron generalmente leves o moderados, transitorios y se atenuaron con la dosificación continuada.

El evento adverso más frecuentemente ($\geq 10\%$) comunicado fue cefalea y dispepsia.

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

Otros eventos adversos comunes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) fueron ~~diarrea~~ **palpitaciones**, dolor de espalda, mialgia, **dolor abdominal**, **reflujo gastroesofágico**, dolor en las extremidades, congestión nasal, rubor y mareo.

Efectos adversos poco frecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$) fueron edema palpebral, sensación descrita como dolor de ojos y conjuntivitis (incluida la hiperemia conjuntival), **visión borrosa**, **taquicardia**, **hipotensión**, **epistaxis**, **rash**, **urticaria**.

Los siguientes son eventos adversos adicionales menos frecuentes ($< 2\%$) que se informaron en ensayos clínicos controlados; se desconoce si existe una relación causal entre estos eventos y el uso de CIALIS. Esta lista excluye los efectos menores, aquéllos que no tienen una relación plausible con el medicamento y los que son demasiado imprecisos para ser pertinentes:

Organismo en general: astenia, edema facial, fatiga, dolor.

Sistema cardiovascular: angina de pecho, dolor torácico, hipotensión, hipertensión, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Sistema digestivo: análisis anormales de la función hepática, diarrea, sequedad bucal, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, niveles elevados de gama glutamil transpeptidasa (GGTP), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos.

Sistema musculoesquelético: artralgia, dolor de cuello.

Sistema nervioso: mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo. *Sistema respiratorio:* disnea, epistaxis, faringitis.

Piel y apéndices: prurito, salpullido, sudoración.

Oftalmológicos: visión borrosa, cambios en la visión de los colores y aumento de la lacrimación, *Auditivos:* pérdida súbita o disminución de la audición, tinitus.

Sistema urogenital: aumento de las erecciones, erección espontánea del pene.

En todos los estudios con cualquier dosis de Tadalafilo, los informes de los cambios en la visión de los colores fueron poco comunes ($< 0.1\%$ de los pacientes).

Aunque es poco frecuente, es posible que padezca erecciones prolongadas y ocasionalmente dolorosas después de tomar CIALIS. ~~Si usted presenta una erección que se mantiene durante más de 4 horas, debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico.~~

~~En caso de dolor de pecho durante o después de mantener relaciones sexuales NO debe usar nitratos sino que debe contactar inmediatamente con su médico.~~

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

Informes espontáneos posteriores a la comercialización

Los siguientes son eventos adversos posmercado reportados, muy raramente y en asociación temporal, en pacientes que tornaban tadalafilo:

Cardiovasculares: Eventos cardiovasculares severos incluyendo infarto al miocardio, muerte cardiaca súbita, accidente cerebro vascular, accidente isquémico transitorio, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. Muchos de los pacientes en donde estos eventos adversos fueron reportados tuvieron factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Sin embargo, no es posible determinar con exactitud si estos eventos están directamente relacionados con dichos factores, con tadalafilo, con la actividad sexual o con la combinación de estos u otros factores.

También se reportó hipotensión (mas comúnmente reportada cuando tadalafilo es dado a pacientes que están tomando agentes antihipertensivos), hipertensión y síncope.

Otros eventos adversos: La siguiente lista incluye otros eventos adversos que han sido identificados durante el uso de CIALIS en la etapa de posmercado. La misma no incluye eventos adversos

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MARO8

informados por ensayos clínicos, que aparecen mencionados en otra parte de esta misma sección. Estos eventos han sido elegidos para su inclusión ya sea debido a su gravedad, frecuencia con que han sido reportados, ausencia de una causa alternativa clara o una combinación de todos estos factores. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Organismo en general; reacciones de hipersensibilidad que incluyen rash, urticaria, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales; dolor abdominal y reflujo gastroesofágico.

Oftalmológicos: Oclusión retinal venosa, oclusión retinal arterial y defectos en el campo visual. Puede producirse pérdida súbita de visión, atribuida a neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica (sus siglas en Inglés, NAION). Se aconseja a los pacientes interrumpir el consumo de estos medicamentos y comunicarse inmediatamente con su médico o profesional en salud si experimentan pérdida súbita o disminución de la visión en uno o ambos ojos. Además, los pacientes que toman o consideran tomar estos productos, deben informar al profesional de la salud, si alguna vez han sufrido de pérdida severa de la visión, lo cual podría reflejar un episodio previo de la neuropatía ya mencionada. Tales pacientes están en un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno de nuevo. Es imposible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Auditivos: Se han reportado casos de pérdida súbita o disminución de la audición en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS. En algunos casos, se reportó que podrían existir otros factores y condiciones médicas asociadas con éstos eventos. En muchos casos, la información respecto del seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de CIALIS, con la presencia de factores de riesgo para la pérdida de audición subyacentes en el paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Piel y tejidos subcutáneos: hiperhidrosis (sudoración).

Sistema urogenital: priapismo (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo) y erección prolongada.

Sistema nervioso: migraña, convulsiones y reaparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Sistema respiratorio: epistaxis.

Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados.

Si observa efectos adversos no mencionados en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Tadalafilo es un inhibidor reversible, ~~potente~~ y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específico del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por Tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

Los estudios *in vitro* han mostrado que Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón, y cerebelo.

El efecto de Tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de Tadalafilo para la PDE5 es más de 10,000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, la PDE4 y PDE7, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. La selectividad de Tadalafilo es más de 10,000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, Tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También Tadalafilo es más de 9,000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE8, PDE9 y PDE10 y 14 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE11. No han sido elucidados los efectos fisiológicos ni la relevancia clínica de la inhibición de la PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11.

Se realizaron ~~dos~~ tres ensayos clínicos en ~~574~~ 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. CIALIS demostró una mejoría estadísticamente significativa de la función eréctil y de la capacidad de mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS demostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un período de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación. Los datos recogidos en el Diario de Actividad Sexual del paciente (SEP) de ensayos clínicos refrendan este período de repuesta. En estos estudios, los pacientes podían elegir libremente el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y el tiempo de intentos sexuales. La administración de Tadalafilo (20mg) a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), de pie (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Cuando Tadalafilo se administró concomitantemente con otros antihipertensivos orales en estudios de interacción farmacológica, Tadalafilo no produjo ningún aumento clínicamente significativo del efecto hipotensor de éstos (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En un estudio para evaluar los efectos de Tadalafilo (40mg) sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farlsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de Tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. Además, no se observaron efectos en la agudeza visual, electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría. A lo largo de los ensayos clínicos, las comunicaciones de cambios en el color de la visión fueron muy escasas (< 0,1 %).

Se realizaron tres estudios (1.0 mg a 6 meses, 20 mg a 6 meses y 20 mg a 9 meses) en hombres para evaluar el potencial efecto del Tadalafilo, administrado diariamente, en las características del esperma. No hubo efectos adversos en la morfología ni motilidad del esperma en ninguno de estos tres estudios. Los resultados mostraron una disminución en las concentraciones promedio de esperma respecto del placebo, sin embargo, las diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no fue observado en uno de los estudios (20 mg a 6 meses). En el estudio con 20 mg a 9 meses, la disminución de la concentración del esperma estuvo relacionada con una mayor frecuencia de eyaculación. La frecuencia de eyaculación no fue evaluada en los estudios a 6 meses. Además, comparado con el placebo, no hubo efectos adversos en los niveles séricos de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante ni en la hormona folículo-estimulante.

Se ha evaluado Tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de severidad (leve, moderada, severa), etiologías, edades (intervalo de 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

comunicaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios primarios de eficacia en una población en general con disfunción eréctil, el 81 % de los pacientes informó que CIALIS había mejorado sus erecciones. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de severidad comunicaron la mejoría de sus erecciones mientras usaban CIALIS (86 %, 83 % y 72 % para disfunción eréctil leve, moderada y severa, respectivamente). En los estudios de eficacia primarios, el 75 % de los intentos sexuales fueron satisfactorios en los pacientes tratados con CIALIS¹

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe rápidamente por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de Tadalafilo se ven influidas por las comidas, por lo que Tadalafilo puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 litros, indicando que Tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de Tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Metabolismo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos selectivo que Tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

El aclaramiento medio de Tadalafilo es de 2,5 l/h y la vida media es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de Tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. Una dosis por encima de 2,5 hasta 20 mg, incrementa la exposición (área bajo la curva - ABC) en proporción con la dosis administrada. El equilibrio estacionario se alcanza a los 5 días de la dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

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

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg-20 mg), la exposición a tadalafilo (ABC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Lilly Confidencial

Cialis 5mg - PR / ALCOBENDAS
CDS26MAR08

renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la Cmax fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (ABC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe CIALIS en régimen de administración diaria, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pacientes con diabetes

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

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura 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

Envases conteniendo ~~14 y 28~~ X comprimidos recubiertos.

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

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

CHILE: Importado y Distribuido por Laboratorios SAVAL S.A. Panamericana Norte 4600, Santiago, por cuenta y orden de Eli Lilly ~~de Chile~~ **Interamérica Inc. y Cía. Ltda.**, Carmencita 25 Of. 91 Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly S.A. de Ginebra, Suiza. Su venta requiere receta médica en Establecimientos Tipo A. Reg. ISP No. F-XX.XXX/YY. Patentes de invención N°s 42118, 40369, 43443. Patente de invención en trámite: App N° 1013-2000.

COLOMBIA: Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D. C. - Colombia. Reg. Nro. INVIMA 200X M-XXXXXXX.

ECUADOR: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Reg. Sanit. XX.XXX-XX-XX.

PERÚ: Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana). Las Begonias 441 - Piso 11, San Isidro Lima - Perú. RUC: 20100137128. Reg. Sanit. Nro. E- 17639. Q. F. Resp: Sairah O'Campo J.

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. R1F J-00022299-1. Reg. M.S. Nro. E.F. XX.XXX. Con prescripción facultativa. Farmacéutico Patrocinante: Dr. Henry Regalado Ortiz. CPEXXXX.XXXX.X. Servicio de atención al paciente: 0 800 3646727

CENTRO AMERICA: Venta con receta médica.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL