

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CDS01JUL15

CIALIS
TADALAFILO
5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

DESCRIPCIÓN

Los comprimidos son amarillos con forma de almendra y llevan grabado “C 5” en una cara.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tadalafilo 5 mg.

Excipientes c.s: Lactosa monohidrato, hiprolosa, croscarmelosa de sodio, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hipromelosa(E464), dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172) y talco).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto contiene 121 mg de lactosa(como monohidrato).

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE08.

Página 1 de 18

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°1437/19 para el producto REG. ISP N° F-17724/19.

CL--2300945

INDICACIONES

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanósil 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.

El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso, también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización. La relajación vascular que se produce aumenta la perfusión sanguínea, el cual podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos

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, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad 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 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Eficacia clínica y seguridad

La administración de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los ensayos clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (< 0,1%).

Se realizaron tres ensayos en hombres para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de CIALIS 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos ensayos se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de esperma asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH.

Disfunción eréctil

Se realizaron tres ensayos clínicos para CIALIS a demanda en 1.054 pacientes en

Página 3 de 18

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°1437/19 para el producto REG. ISP N° F-17724/19.

un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo tanto en la función eréctil y la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias de un 48% en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg o 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17% en los pacientes del grupo placebo.

Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5; 5 y 10 mg inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67% en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg, y de un 50% en los pacientes tratados con CIALIS 2,5 mg, en comparación con un 31-37% en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41% y de un 46% en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28% en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a CIALIS 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68% en los pacientes tratados con CIALIS en comparación con un 52% en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata

CIALIS fue estudiado en 4 ensayos clínicos de 12 semanas de duración que incluyeron más de 1.500 pacientes con signos y síntomas de hiperplasia benigna de próstata. La mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con CIALIS en los cuatro ensayos fue -4,8; -5,6; -6,1 y -6,3 comparado con -2,2; -3,6; -3,8 y -4,2 con placebo. Las mejorías en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos ocurrieron en un periodo de tiempo tan corto como 1 semana. En uno de los ensayos, que incluyó también tamsulosina 0,4 mg como un comparador activo, la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos con CIALIS 5 mg, tamsulosina y placebo fue -6,3; -5,7 y -4,2 respectivamente.

Uno de estos ensayos evaluó las mejorías en disfunción eréctil y signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con ambas enfermedades. Las mejorías en el dominio función eréctil del índice internacional de función eréctil y en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos en este estudio fueron 6,5 y -6,1 con CIALIS 5 mg comparado con 1,8 y -3,8 con placebo, respectivamente. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 71,9% con CIALIS 5 mg comparado con un 48,3% con placebo.

La sostenibilidad del efecto fue evaluada en un estudio abierto de extensión de uno de los ensayos, el cual mostró que la mejoría en la puntuación total de la escala internacional de síntomas prostáticos observada a las 12 semanas se mantuvo hasta 1 año más con el tratamiento con CIALIS 5 mg.

Población pediátrica

Se ha realizado un único estudio en pacientes pediátricos con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) en los que no se observó evidencia de eficacia. El estudio de tadalafilo de 3 grupos de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo, se realizó en 331 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años con DMD que recibieron de forma simultánea tratamiento con corticosteroides. El estudio incluyó un período de 48 semanas doble ciego en el que los pacientes fueron asignados al azar a tadalafilo 0,3

mg/kg, tadalafilo 0,6 mg/kg, o placebo diario. Tadalafilo no demostró eficacia en el retraso de la disminución de la deambulaci3n medida por la variable principal de distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M): el cambio medio por m3nimos cuadrados (MC) para la DR6M a las 48 semanas fue de -51,0 metros (m) en el grupo placebo, comparado con -64,7 m en el grupo de tadalafilo 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) y -59,1 m en el grupo de tadalafilo 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Adem3s, no hubo evidencia de eficacia de ninguno de los an3lisis secundarios realizados en este estudio. Los resultados globales de seguridad de este estudio fueron, de forma general, consistentes con el conocido perfil de seguridad de tadalafilo y con los efectos adversos (EA) esperados en una poblaci3n pedi3trica de DMD que recib3a corticosteroides.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligaci3n de presentar los resultados de los ensayos realizados con CIALIS en los diferentes grupos de la poblaci3n pedi3trica en el tratamiento de la disfunci3n er3ctil (ver secci3n *Posolog3a y Modo de Administraci3n* para consultar la informaci3n sobre el uso en poblaci3n pedi3trica).

Propiedades farmacocin3ticas

Absorci3n

Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administraci3n por v3a oral y la concentraci3n plasm3tica m3xima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas despu3s de la dosificaci3n. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo despu3s de la administraci3n oral.

Ni la velocidad ni la magnitud de absorpci3n de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que CIALIS puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificaci3n (mañana o tarde) no tuvo efectos cl3nicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorpci3n.

Distribuci3n

El volumen medio de distribuci3n es aproximadamente 63 L, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terap3uticas, el 94% de tadalafilo en plasma se encuentra unido a prote3nas plasm3ticas. La uni3n a prote3nas no se ve afectada por la funci3n renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detect3 menos del 0,0005% de la dosis

administrada.

Biotransformación

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. Elmetabolito 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 semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (área bajo la curva, AUC porsus siglas en inglés) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25% superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edadno es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 mL/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 mL/min) 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 (AUC) 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 (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis

fue aproximadamente 18 veces el AUC humano 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 *Propiedades farmacodinámicas*.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg) tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de una vez al día.

Las dosis de tadalafilo de 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes 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.

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos

La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica, ya que no se ha demostrado la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada para el tratamiento a demanda es de 10 mg.

En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Propiedades Farmacocinéticas*).

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con CIALIS a demandas de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria de CIALIS para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata 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 secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Propiedades Farmacocinéticas*).

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para CIALIS en la población relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

CIALIS está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, CIALIS está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección *Interacciones Medicamentosas*).

CIALIS, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

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

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

CIALIS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores del guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección *Interacciones Medicamentosas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil o la hiperplasia benigna de próstata 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. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*)

que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección *Contraindicaciones*).

Sustratos del CYP1A2 (p.ej. teofilina)

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

Etinilestradiol y terbutalina

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.

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con 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 mas bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar al alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumento con tadalafilo (1^o mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

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

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

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

Aspirina

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

Medicamentos antidiabéticos

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

REACCIONES ADVERSAS***Resumen del perfil de seguridad***

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 8.022 pacientes tratados con CIALIS y 4.422 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

Frecuencia establecida: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
		Reacciones de hipersensibilidad	Angioedema ²
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
	Cefalea	Mareo	Accidente cerebrovascular ¹ (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope, Accidentes isquémicos transitorios ¹ , Migraña ² , Convulsiones ² , Amnesia transitoria
<i>Trastornos oculares</i>			
		Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos	Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ² , Obstrucción vascular retiniana ²
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Acúfenos	Sordera súbita
<i>Trastornos cardiacos¹</i>			
		Taquicardia, Palpitaciones	Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable ² , Arritmia ventricular ²
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor	Hipotensión ³ , Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia	Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Rash	Urticaria, Síndrome de Stevens-
			Johnson ² , Dermatitis exfoliativa ² , Hiperhidrosis (sudoración)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Erecciones prolongadas	Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
		Dolor torácico ¹ , Edema periférico, Fatiga	Edema facial ² , Muerte cardiaca súbita ^{1, 2}

(1) La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*)

(2) Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización, pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.

(3) Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con

tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

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.

En panamá: en caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con el centro de información e investigación de medicamentos tóxicos (CIIMET), teléfono: 523-6312.

CONSERVACIÓN

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Mantener los comprimidos en el envase original.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc., Carolina, Puerto Rico.
Acondicionado por: Lilly S.A. Alcobendas – Madrid, España.

Lilly® y Cialis®, son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly company, sus subsidiarias o afiliadas.

Chile: Venta bajo receta médica. Importado por TECNOFARMA S.A., Av. Pedro de Valdivia 1215- Piso 6, Providencia, Santiago, Chile, bajo licencia de Eli Lilly and Company, USA. Almacenado y distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Registro ISP N° F-17724/19.