

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE INDICACIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para tomar CIALIS en forma segura y eficaz. Consulte la información de indicación completa de CIALIS.

CIALIS (tadalafil) comprimidos, comprimidos recubiertos de uso oral

Aprobación inicial en EE.UU.: 2003

-----IMPORTANTES CAMBIOS RECIENTES-----

Disfunción eréctil, Posología y administración, Uso en poblaciones especiales, Medicamentos concomitantes (2.1, 2.3, 2.4) 1/2008

Advertencias y precauciones, Insuficiencia renal, Disfunción hepática (5.7, 5.8) 1/2008

-----INDICACIONES Y USO-----

CIALIS® es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) (1.1).

-----POSOLÓGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- CIALIS para tomar según se necesite: Dosis de inicio: 10 mg, hasta una vez por día. Aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg, según la eficacia y la tolerancia. Mejora la disfunción eréctil en comparación con un placebo, hasta 36 horas después de la dosis (2.1).
- CIALIS para tomar una vez al día: 2,5 mg, una vez por día, independientemente del momento de la actividad sexual. Podría aumentarse a 5 mg según la eficacia y la tolerancia (2.1).
- CIALIS puede tomarse independientemente de los alimentos (2.2).

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos (sin marcar): 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg (3).

-----CONTRAINDICACIONES-----

Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que consuman cualquier forma de nitrato orgánico. Se ha demostrado que CIALIS potencia el efecto hipotensor de los nitratos (4.1).

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Los pacientes no deben tomar CIALIS si fuera poco aconsejable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular (5.1).
- El consumo de CIALIS con alfabloqueantes, antihipertensivos o cantidades importantes de alcohol (5 unidades o más) podría provocar hipotensión (5.6, 5.9).
- Si se están tomando inhibidores potentes del CYP3A4, deberá ajustarse la dosis: CIALIS para tomar según se necesite: 10 mg o menos cada 72 horas. Para tomar una vez al día: la dosis no debe superar los 2,5 mg (5.10).
- Los pacientes deben procurar obtener tratamiento urgente si una erección durase más de 4 horas. Use CIALIS con precaución en pacientes con predisposición al priapismo (5.3).

- Los pacientes deben dejar de tomar CIALIS y procurar obtener atención médica si sufrieran una pérdida súbita de visión en uno u ambos ojos, lo cual podría ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés). Discuta acerca del aumento del riesgo de padecer NAION en pacientes con antecedentes de esta enfermedad (5.4).
- Los pacientes deberán dejar de tomar CIALIS y procurar obtener atención médica inmediatamente en caso de disminución súbita o pérdida de la audición (5.5).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes (más del 2%) consisten en cefalea, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, congestión nasal, sofocos y dolor en las extremidades (6.1, 6.2).

Para reportar SUPUESTAS REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Eli Lilly and Company por el 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés), por el 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES DE FÁRMACOS-----

- CIALIS puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, los alfabloqueantes, los antihipertensivos o el alcohol (7.1).
- Los inhibidores del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, ritonavir) aumentan la exposición a CIALIS.
- Los inductores del CYP3A4 (por ej., rifampina) disminuyen la exposición a CIALIS (7.2).

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Disfunción hepática (2.3, 5.8, 8.6):

- Leve o moderada: Puede que sea necesario ajustar la dosis (2.3).
- Grave: no se recomienda su uso (2.3).

Insuficiencia renal (2.3, 5.7, 8.7):

- Moderada: Para tomar según se necesite: Puede que sea necesario ajustar la dosis. Para tomar una vez al día: No es necesario ajustar la dosis (2.3).
- Grave: Para tomar según se necesite: La dosis no debe exceder los 5 mg cada 72 horas. No se recomienda su uso diario (2.3).

Véase en el numeral 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 08/2008

INFORMACIÓN DE INDICACIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Disfunción eréctil

2 POSOLÓGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Disfunción eréctil

2.2 Consumo con comida

2.3 Uso en poblaciones especiales

2.4 Medicamentos concomitantes

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Nitratos

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cardiovascular

5.2 Posibilidad de interacciones de fármacos al tomar CIALIS una vez al día

5.3 Erección prolongada

5.4 Ojos

5.5 Pérdida súbita de audición

5.6 Alfabloqueantes y antihipertensivos

5.7 Insuficiencia renal

5.8 Disfunción hepática

5.9 Alcohol

5.10 Consumo concomitante de potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

5.11 Combinación con otras terapias para la disfunción eréctil

5.12 Efectos sobre las hemorragias

5.13 Orientación para pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

7.1 Posibilidad de interacciones farmacodinámicas con CIALIS

7.2 Posibilidad de que otros medicamentos afecten a CIALIS

7.3 Posibilidad de que CIALIS afecte a otros medicamentos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.3 Madres en período de lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Disfunción hepática

8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2	Farmacodinamia	17.3	Uso concomitante con fármacos que bajan la tensión arterial
12.3	Farmacocinética	17.4	Posibilidad de interacciones de fármacos al tomar CIALIS una vez al día
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA	17.5	Priapismo
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad	17.6	Visión
13.2	Toxicología animal y/o farmacología	17.7	Pérdida súbita de audición
14	ENSAYOS CLÍNICOS	17.8	Alcohol
14.1	CIALIS para tomar según se necesite	17.9	Enfermedades de transmisión sexual
14.2	CIALIS para tomar una vez al día	17.10	Administración recomendada
16	PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN		
16.1	Presentación		
16.2	Almacenamiento		
17	INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE		
17.1	Nitratos		
17.2	Factores cardiovasculares		

*No se enumeran las secciones omitidas de la información de indicación completa.

INFORMACIÓN DE INDICACIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Disfunción eréctil

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Disfunción eréctil

CIALIS para tomar según se necesite

- La dosis recomendada de CIALIS para tomar según se necesite, en la mayoría de los pacientes, es de 10 mg, tomados antes de la actividad sexual esperada.
- La dosis podrá aumentarse a 20 mg o disminuirse a 5 mg, según la eficacia y tolerancia individual. La frecuencia de dosis máxima recomendada, en la mayoría de los pacientes, es de una vez al día.
- CIALIS, tomado según se necesite, ha demostrado mejorar la función eréctil en comparación con un placebo, hasta 36 horas después de la dosis. Por lo tanto, cuando se aconseje a los pacientes respecto al uso óptimo de CIALIS, esto deberá ser tenido en cuenta.

CIALIS para tomar una vez al día

- La dosis inicial recomendada de CIALIS, para tomar una vez al día, es de 2,5 mg, tomados aproximadamente a la misma hora cada día, independientemente del momento de la actividad sexual.
- La dosis de CIALIS para tomar una vez al día podrá aumentarse a 5 mg, según la eficacia y tolerancia individual.

2.2 Consumo con comida

CIALIS puede tomarse independientemente de los alimentos.

2.3 Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

CIALIS para tomar según se necesite

- Leve (aclaramiento de creatinina 51 a 80 ml/min.): no es necesario ajustar la dosis.
- Moderada (aclaramiento de creatinina 31 a 50 ml/min.): se recomienda una dosis de inicio de 5 mg, no más de una vez por día, y la dosis máxima debería limitarse a 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml y personas sometidas a hemodiálisis): la dosis máxima recomendada es de 5 mg, no más de una vez cada 72 horas [*véanse las Advertencias y precauciones (5.7) y el Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

CIALIS para tomar una vez al día

- Leve (aclaramiento de creatinina 51 a 80 ml/min.): no es necesario ajustar la dosis.
- Moderada (aclaramiento de creatinina 31 a 50 ml/min.): no es necesario ajustar la dosis.
- Grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml y personas sometidas a hemodiálisis): no se recomienda el consumo de CIALIS una vez al día [*véanse las Advertencias y precauciones (5.7) y el Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Disfunción hepática

CIALIS para tomar según se necesite

- Leves o moderados (clase A o B de la clasificación de Child-Pugh): la dosis de CIALIS no deberá superar los 10 mg diarios. El consumo de CIALIS una vez al día no ha sido evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, se recomienda tener precaución.
- Graves (clase C de la clasificación de Child-Pugh): no se recomienda el consumo de CIALIS [*véanse las Advertencias y precauciones (5.8) y el Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

CIALIS para tomar una vez al día

- Leves o moderados (clase A o B de la clasificación de Child-Pugh): el consumo de CIALIS una vez al día no ha sido evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, se recomienda tener precaución al recetar CIALIS para consumo diario a estos pacientes.

- Graves (clase C de la clasificación de Child-Pugh): no se recomienda el consumo de CIALIS [véanse las Advertencias y precauciones (5.8) y el Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Geriatría

- No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años de edad.

2.4 Medicamentos concomitantes

Nitratos

- Está contraindicado el uso concomitante de nitratos, en cualquiera de sus formas [véase Contraindicaciones (4.1)].

Alfabloqueantes

- Cuando CIALIS se administra conjuntamente con un alfabloqueante, los pacientes deben estar sometidos a una terapia estable de alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con CIALIS, y deberá comenzarse a administrar CIALIS en la dosis más baja recomendada [véase Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones de fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)].

Inhibidores del CYP3A4

CIALIS para tomar según se necesite – En el caso de pacientes que estén tomando potentes inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es de 10 mg, sin excederse de una dosis cada 72 horas [véase Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones de fármacos (7.2)].

CIALIS para tomar una vez al día – En el caso de pacientes que estén tomando potentes inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol o ritonavir, la dosis no debe exceder los 2,5 mg [véase Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones de fármacos (7.2)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de forma almendrada (sin marcar), recubiertos por una película, de cuatro concentraciones distintas, disponibles en distintos tamaños y distintos tonos de amarillo, y suministrados en los siguientes tamaños de envase:

- Comprimidos de 2,5 mg grabados con “C 2 ½”
- Comprimidos de 5 mg grabados con “C 5”
- Comprimidos de 10 mg grabados con “C 10”
- Comprimidos de 20 mg grabados con “C 20”

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Nitratos

Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, tanto regular como intermitentemente. En estudios de farmacología clínica, se demostró que CIALIS potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Se cree que esto resulta de la combinación de los efectos de los nitratos y el CIALIS sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc) [véase Farmacología clínica (12.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir un examen médico adecuado para identificar las posibles causas subyacentes, al igual que las opciones de tratamiento.

Antes de recetar CIALIS, es importante tener en cuenta lo siguiente:

5.1 Cardiovascular

Los médicos deben tener en cuenta el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, incluyendo CIALIS, no deberán usarse en hombres a quienes se les haya desaconsejado la actividad sexual como resultado de su estado cardiovascular subyacente. Los pacientes que experimentan síntomas al comenzar la actividad sexual deberían abstenerse de proceder con dicha actividad y consultar con un médico inmediatamente.

Los médicos deberán comentar con el paciente las medidas adecuadas en caso de que sufran un dolor anginal de pecho que necesite nitroglicerina después de haber tomado CIALIS. En el caso de un paciente tal, que haya tomado CIALIS, y a quien se estime necesario, desde el punto de vista médico, administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán haber pasado al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de poder tener en cuenta la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con el control hemodinámico adecuado. Por consiguiente, los pacientes que padezcan un dolor anginal de pecho luego de haber tomado CIALIS deberán procurar obtener atención médica inmediatamente. [Véase Contraindicaciones (4.1) e Información de orientación para el paciente (17.1)].

Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluyendo a los inhibidores de PDE5.

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares no fueron incluidos en ensayos de seguridad clínica y eficacia de CIALIS, y por lo tanto, hasta que haya más información disponible, no se recomienda la administración de CIALIS a los grupos de pacientes que se mencionan a continuación:

- infarto de miocardio en los 90 días previos
- angina de pecho inestable o angina de pecho ocurrida durante las relaciones sexuales
- insuficiencia cardíaca clase 2 según la clasificación de la New York Heart Association (Asociación Cardíaca de Nueva York) o superior, en los 6 meses previos

- arritmias no controladas, hipotensión (menos de 90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada (más de 170/100 mm Hg)
- accidente cerebrovascular dentro de los 6 meses previos.

Al igual que en el caso de otros inhibidores de PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vasodilatadoras sistémicas que podrían causar disminuciones transitorias de la tensión arterial. En un ensayo de farmacología clínica, 20 mg de tadalafilo dieron como resultado una disminución máxima media en la tensión arterial de sujetos sanos en decúbito supino, en relación con el placebo, de 1,6/0,8 mm Hg [véase *Farmacología clínica (12.2)*]. Si bien este efecto no tendría consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de recetar CIALIS los médicos deben tener muy en cuenta si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados de manera adversa por tales efectos vasodilatadores. Los pacientes con un control autónomo de la tensión arterial muy deteriorado podrían ser particularmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores, incluyendo a los inhibidores de PDE5.

5.2 Posibilidad de interacciones de fármacos al tomar CIALIS una vez al día

Los médicos deben ser conscientes de que CIALIS, al ser tomado una vez al día, proporciona niveles continuos de tadalafilo en plasma, y deben tener esto en cuenta al evaluar el potencial de interacción con medicamentos (por ej. nitratos, alfabloqueantes, antihipertensivos y potentes inhibidores de CYP3A4) y con un consumo importante de alcohol [véase *Interacciones de fármacos (7.1), (7.2), (7.3)*].

5.3 Erección prolongada

Se han reportado excepcionalmente casos de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) con este tipo de compuestos. De no tratarse inmediatamente, el priapismo podría provocar daños irreversibles del tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección de más de 4 horas, con o sin dolor, deberán procurar obtener atención médica urgente.

CIALIS debe usarse con cuidado en pacientes con problemas que pudieran predisponerlos al priapismo (como por ejemplo anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia), o en pacientes con una deformidad anatómica del pene (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie).

5.4 Ojos

Los médicos deben recomendar a sus pacientes dejar de usar todos los inhibidores de PDE5, incluido CIALIS; y que procuren obtener atención médica en caso de sufrir una pérdida súbita de visión en uno o ambos ojos. Un evento tal podría ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de visión, incluso la pérdida permanente de visión, que se ha reportado en casos excepcionales luego de la comercialización del producto, en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de PDE5 u otros factores. Los médicos también deben hablar con los pacientes sobre el riesgo aumentado de NAION en personas que ya la hayan padecido en un ojo, inclusive la posibilidad de que dichas personas pudieran verse afectadas negativamente por el consumo de vasodilatadores tales como los inhibidores de PDE5 [véase *Reacciones adversas (6.2)*].

Los pacientes con trastornos degenerativos hereditarios de retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los ensayos clínicos, y se desaconseja el uso en estos pacientes.

5.5 Pérdida súbita de audición

Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de PDE5, incluido CIALIS, y que procuren obtener atención médica inmediatamente, en caso de padecer una disminución o pérdida súbita de audición. Estos eventos, que pueden ir acompañados de tinnitus (zumbido en los oídos) y mareos, se han reportado en asociación temporal con el consumo de inhibidores de PDE5, incluido CIALIS. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores [véase *Reacciones adversas (6.1) y (6.2)*].

5.6 Alfabloqueantes y antihipertensivos

Los médicos deben hablar con los pacientes sobre la posibilidad de que CIALIS aumente el efecto de disminución de la tensión arterial de los alfabloqueantes y de los medicamentos antihipertensivos [véase *Interacciones de fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

Se recomienda tener precaución cuando se administran inhibidores de PDE5 conjuntamente con alfabloqueantes. Los inhibidores de PDE5, incluido CIALIS, y los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son ambos vasodilatadores con efectos de disminución de la tensión arterial. Cuando los vasodilatadores se usan combinados, se puede anticipar un efecto aditivo sobre la tensión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir significativamente la tensión arterial [véase *Farmacología clínica (12.2) e Interacciones de fármacos (7.1)*], lo cual puede provocar una hipotensión sintomática (por ej., desmayos). Es preciso tener en cuenta lo siguiente:

- los pacientes deben estar sometidos a una terapia estable de alfabloqueantes antes de comenzar a tomar un inhibidor de PDE5. Los pacientes que demuestran tener una inestabilidad hemodinámica estando sometidos a una terapia con alfabloqueantes únicamente corren un riesgo mayor de padecer hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.
- En aquellos pacientes que estén estables con una terapia de alfabloqueantes, se deberá comenzar a administrar los inhibidores PDE5 en la dosis más baja recomendada.
- En aquellos pacientes que ya estén tomando una dosis optimizada de un inhibidor de PDE5, deberá iniciarse la terapia de alfabloqueantes en la dosis más baja. El aumento paulatino de la dosis de alfabloqueantes podría estar asociado con una mayor disminución de la tensión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.
- La seguridad del uso combinado de los inhibidores de PDE5 y los alfabloqueantes podrá verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y otros fármacos antihipertensivos.

[Véase Posología y administración (2.4) e Interacciones de fármacos (7.1)].

5.7 Insuficiencia renal

CIALIS para tomar según se necesite

CIALIS debe limitarse a 5 mg, no más de una vez cada 72 horas, en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis. La dosis inicial de CIALIS en pacientes con un grado moderado de insuficiencia renal debe ser de 5 mg no más de una vez por día, y la dosis máxima debe limitarse a 10 mg no más de una vez cada 48 horas. No se necesitan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

CIALIS para tomar una vez al día

Debido a la exposición aumentada al tadalafilo (ABC), la experiencia clínica limitada y la incapacidad de afectar la eliminación mediante diálisis, no se recomienda el consumo de CIALIS una vez al día a pacientes con insuficiencia renal grave. No se necesitan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

5.8 Disfunción hepática

CIALIS para tomar según se necesite

En pacientes con trastornos hepáticos leves o moderados, la dosis de CIALIS no deberá exceder los 10 mg. Debido a la insuficiencia de información sobre pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda la administración de CIALIS a este grupo de pacientes [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

CIALIS para tomar una vez al día

El consumo de CIALIS una vez al día no ha sido evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Por lo tanto, se recomienda tener precaución al recetar CIALIS para consumo diario a estos pacientes. Debido a la insuficiencia de información sobre pacientes con disfunción hepática grave, no se recomienda la administración de CIALIS a este grupo de pacientes [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

5.9 Alcohol

Los pacientes deben ser conscientes que tanto el alcohol como el CIALIS, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores suaves. Cuando se toman vasodilatadores leves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la tensión arterial de cada compuesto individual. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más), combinado con CIALIS, puede aumentar las posibilidades de padecer signos y síntomas ortostáticos, incluido un aumento de la frecuencia cardíaca, una disminución de la tensión arterial de pie, mareos y cefaleas [véase *Posología y administración* (2.4) y *Farmacología clínica* (12.2)].

5.10 Consumo concomitante de potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

CIALIS es metabolizado, fundamentalmente, por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de CIALIS debe limitarse a 10 mg en un período de 72 horas en pacientes que estén tomando potentes inhibidores de CYP3A4 tales como ritonavir, ketoconazol e itraconazol [véase *Interacciones de fármacos* (7.2)]. En el caso de pacientes que estén tomando potentes inhibidores de CYP3A4 y CIALIS una vez al día, la dosis de CIALIS no podrá exceder los 2,5 mg [véase *Posología y administración* (2.4)].

5.11 Combinación con otras terapias para la disfunción eréctil

No se ha estudiado aún la eficacia y la seguridad de la combinación de CIALIS con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

5.12 Efectos sobre las hemorragias

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. El PDE5 se encuentra en las plaquetas. Al administrarse en combinación con aspirina, 20 mg de tadalafilo no prolongaron el tiempo de sangrado, en relación con la administración de aspirina únicamente. No se ha administrado CIALIS a pacientes con trastornos hemorrágicos ni con úlcera péptica activa importante. Si bien no se ha demostrado que CIALIS aumente los tiempos de sangrado en personas sanas, su uso en pacientes con trastornos hemorrágicos debería basarse en una evaluación minuciosa de riesgos y beneficios y en la precaución.

5.13 Orientación para pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual

El consumo de CIALIS no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debería considerar orientar a los pacientes acerca de las medidas de protección necesarias para protegerse de las enfermedades de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente cambiantes, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente a los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco, y puede que no reflejen los índices observados en la práctica.

Se administró tadalafilo a más de 6550 hombres durante ensayos clínicos en todo el mundo. En ensayos de CIALIS para ser tomado una vez al día, un total de 716, 389, y 115 hombres recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 1 año y 2 años respectivamente. En el caso de CIALIS para tomar según se necesite, más de 1300 y 1000 hombres recibieron tratamiento durante al menos 6 meses y 1 año, respectivamente.

CIALIS para tomar según se necesite

En ocho estudios primarios de Fase 3, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, la edad media fue de 59 años (el rango variaba entre 22 y 88 años) y el índice de abandono debido a eventos adversos en pacientes tratados con 10 ó 20 mg de tadalafilo fue del 3,1% en comparación con el 1,4% en pacientes tratados con el placebo.

Cuando se tomó según las recomendaciones en los ensayos clínicos controlados con placebo, se reportaron los siguientes eventos adversos con CIALIS tomado según fue necesario (véase la Tabla 1):

Tabla 1: Eventos adversos surgidos del tratamiento e informados por el 2% o más de los pacientes tratados con CIALIS (10 ó 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los ocho estudios primarios de Fase 3 controlados con placebo (incluido un estudio en pacientes con diabetes) de CIALIS para tomar según se necesite

Evento adverso	Placebo (N=476)	Tadalafilo 5 mg (N=151)	Tadalafilo 10 mg (N=394)	Tadalafilo 20 mg (N=635)
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%
Sofocos ^a	1%	2%	3%	3%
Dolor en las extremidades	1%	1%	3%	3%

^a El término sofocos incluye: rubor facial y calores

CIALIS para tomar una vez al día

En tres estudios primarios de Fase 3, controlados con placebo, de 12 ó 24 semanas de duración, la edad media fue de 58 años (el rango iba entre 21 y 82 años) y el índice de abandono debido a eventos adversos tratados con tadalafilo fue del 4,1% en comparación con el 2,8% en pacientes tratados con el placebo.

Se reportaron los siguientes eventos adversos (véase la Tabla 2) en ensayos clínicos de 12 semanas de duración:

Tabla 2: Eventos adversos surgidos del tratamiento informados por el 2% o más de los pacientes tratados con CIALIS una vez al día (2,5 ó 5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los tres estudios primarios de Fase 3 controlados con placebo a las 12 semanas (incluido un estudio en pacientes con diabetes) de CIALIS para tomar una vez al día

Evento adverso	Placebo (N=248)	Tadalafilo 2,5 mg (N=196)	Tadalafilo 5 mg (N=304)
Cefalea	5%	3%	6%
Dispepsia	2%	3%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Infección de las vías respiratorias altas	1%	3%	3%
Sofocos	1%	1%	3%
Gripe	2%	3%	2%
Mialgia	1%	2%	2%
Tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor en las extremidades	0%	1%	2%
Bronquitis	1%	2%	0%
Infección de las vías urinarias	0%	2%	0%
Reflujo gastroesofágico	0%	2%	1%
Dolor abdominal	0%	2%	1%

Se reportaron los siguientes eventos adversos (véase la Tabla 3) durante las 24 semanas de duración del tratamiento en un estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo:

Tabla 3: Eventos adversos surgidos del tratamiento reportados por el 2% o más de los pacientes tratados con CIALIS una vez al día (2,5 ó 5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en un estudio de Fase 3 controlado con placebo de 24 semanas de duración del tratamiento con CIALIS tomado una vez al día

Evento adverso	Placebo (N=94)	Tadalafilo 2,5 mg (N=96)	Tadalafilo 5 mg (N=97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis viral	2%	3%	5%
Gripe	3%	5%	3%

Dolor de espalda	3%	5%	2%
Infección de las vías respiratorias altas	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%

Se reportó dolor de espalda o mialgia en los índices de incidencia descritos en las Tablas 1 y 2. En ensayos de farmacología clínica de tadalafilo, el dolor de espalda o la mialgia por lo general apareció 12 a 24 horas después de la dosis, y en general desapareció en un plazo de 48 horas. El dolor de espalda/la mialgia asociados con el tratamiento con tadalafilo se caracterizó por una molestia muscular bilateral difusa en la zona lumbar baja, los glúteos, los muslos o la zona toracolumbar, que se agravaba al recostarse. En general, el dolor se reportó como de intensidad leve o moderada, y se resolvió sin tratamiento médico, pero con poca frecuencia se reportó dolor de espalda grave (menos del 5% del total de casos reportados). Cuando se necesitó tratamiento médico, por lo general resultaron eficaces el acetaminofeno o los fármacos antiinflamatorios no esteroides; no obstante, en un pequeño porcentaje de sujetos que necesitó tratamiento, se utilizó un narcótico suave (por ej., codeína). En general, alrededor del 0,5% del total de sujetos tratados con CIALIS a demanda abandonó el tratamiento a causa del dolor de espalda/la mialgia. En el estudio de extensión de etiqueta abierta, de 1 año de duración, el 5,5% y el 1,3% de los pacientes reportó dolor de espalda y mialgia, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo las medidas contra la inflamación, las lesiones musculares o el daño renal, no exhibieron evidencia de patologías médicas subyacentes de relevancia. En la tabla 2 se describen los índices de incidencia en el caso de CIALIS para tomar una vez por día. En estudios de CIALIS para tomar una vez por día, los eventos de dolor de espalda y mialgia solieron ser leves o moderados, con un índice de abandono del 0,3%.

Entre todos los estudios con alguna dosis de CIALIS, rara vez se reportaron cambios de la visión en colores (menos del 0,1% de los pacientes).

La siguiente sección identifica eventos adicionales y menos frecuentes (menos del 2%) reportados en ensayos clínicos controlados de CIALIS para tomar una vez por día o para tomar según se necesite. La relación causal de estos eventos con CIALIS es incierta. Se excluyeron de esta lista los eventos de menor relevancia, los que carecían de relación verosímil con el uso del fármaco y los informes demasiado imprecisos como para ser relevantes:

Organismo en general – astenia, edema facial, fatiga, dolor

Cardiovasculares - angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto de miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Digestivos – análisis funcional hepático anormal, sequedad en la boca, disfagia, esofaguitis, gastritis, aumento de GGTP, heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos

Artromialgias – artralgia, dolor de cuello

Nerviosos – mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo

Respiratorios – disnea, epistaxis, faringitis

Piel y extremidades – prurito, erupción, sudoración

Oftalmológicos – visión borrosa, cambios en la visión en colores, conjuntivitis (inclusive hiperemia conjuntival), dolor en los ojos, aumento de secreción de lágrimas, inflamación de los párpados

Otológicos – disminución o pérdida súbita de la audición, tinnitus

Urogenitales – aumento de la erección, erección espontánea del pene

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el período posterior a la aprobación del uso de CIALIS. Estos eventos fueron escogidos para su inclusión debido a su gravedad, a la frecuencia con que se reportaron, a la falta de una causalidad alternativa clara o a una combinación de todos estos factores. Como estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista no incluye eventos adversos que se hayan reportado en ensayos clínicos y que se hayan mencionado en otra parte de esta sección.

Cardiovasculares y cerebrovasculares – luego de la comercialización, se reportaron eventos cardiovasculares graves, incluido infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia, en asociación temporal con el uso de tadalafilo. La mayoría, pero no la totalidad, de estos pacientes, tenían factores de riesgo cardiovascular previamente existentes. Se reportó que varios de estos eventos tuvieron lugar durante la actividad sexual o poco después de ella, y unos pocos se reportaron como ocurridos luego del consumo de CIALIS sin actividad sexual. Otros se reportaron como ocurridos horas a días después del uso de CIALIS y de la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con CIALIS, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o de otros factores [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

Organismo en general – reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa

Nerviosos – migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones, amnesia global transitoria.

Oftalmológicos – defectos del campo visual, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la arteria retiniana

Rara vez se ha reportado una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de visión que incluye pérdida permanente de la visión, en la etapa posterior a la comercialización, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido CIALIS. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, ya tenían factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para la aparición de una NAION, incluidos, entre otros: baja proporción copa disco (“disco lleno”), edad superior a los 50 años, diabetes, hipertensión, cardiopatía coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con el consumo de inhibidores de PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacentes o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores [véase *Advertencias y precauciones (5.4) e Información de orientación para el paciente (17.6)*].

Otológicos – se han reportado casos de disminución o pérdida súbita de la audición durante el período posterior a la comercialización, en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluido CIALIS. En algunos de los casos, se reportaron problemas médicos y otros factores que también podrían haber desempeñado un papel en los eventos adversos otológicos. En muchos casos, la información sobre el seguimiento médico era limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están directamente relacionados con el uso de CIALIS, con los factores de riesgo de pérdida de la audición subyacentes del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores [véase *Advertencias y precauciones (5.5) e Información de orientación para el paciente (17.7)*].

Urogenital – priapismo [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

7.1 Posibilidad de interacciones farmacodinámicas con CIALIS

Nitratos – está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que usen cualquier forma de nitrato orgánico. En estudios de farmacología clínica, se demostró que CIALIS potencia el efecto hipotensor de los nitratos. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS, y a quien se estime necesario, desde el punto de vista médico, administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de poder considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, los nitratos aún así deberán administrarse únicamente bajo estricta supervisión médica, con el control hemodinámico adecuado [véase *Contraindicaciones (4.1), Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.2)*].

Alfabloqueantes – Se recomienda tener precaución cuando se administran inhibidores de PDE5 conjuntamente con alfabloqueantes. Los inhibidores de PDE5, incluido CIALIS, y los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son ambos vasodilatadores con efectos de disminución de la tensión arterial. Cuando los vasodilatadores se usan combinados, se puede anticipar un efecto aditivo sobre la tensión arterial. Se han realizado estudios de farmacología clínica con administración conjunta de tadalafilo y doxazosina o tamsulosina [véase *Advertencias y precauciones (5.6), Posología y administración (2.4) y Farmacología clínica (12.2)*].

Antihipertensivos – los inhibidores de PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. Se realizaron estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto de tadalafilo sobre la potenciación de los efectos de disminución de tensión arterial de medicamentos antihipertensivos seleccionados (amlodipina, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, bendrofluazida, enalapril y metoprolol). Han ocurrido pequeñas disminuciones de la tensión arterial luego de la administración conjunta de tadalafilo con estos agentes, en comparación con el placebo. [Véase *Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.2)*].

Alcohol – tanto el alcohol como el tadalafilo, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores suaves. Cuando se toman vasodilatadores suaves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la tensión arterial de cada compuesto individual. El consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más) combinado con CIALIS puede aumentar las posibilidades de padecer signos y síntomas ortostáticos, incluido un aumento de la frecuencia cardíaca, una disminución de la tensión arterial de pie, mareos y cefaleas. El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y viceversa. [Véase *Advertencias y precauciones (5.9) y Farmacología clínica (12.2)*].

7.2 Posibilidad de que otros medicamentos afecten a CIALIS

[Véase *Posología y administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.10)*].

Antiácidos – la administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafilo redujo el índice de absorción aparente de tadalafilo sin alterar la exposición (ABC) al tadalafilo.

Antagonistas de H₂ (por ej. nizatidina) — un aumento del pH gástrico como consecuencia de la administración de nizatidina no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética.

Inhibidores del citocromo P450 — CIALIS es un sustrato del CYP3A4, y es metabolizado predominantemente por éste. Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición al tadalafilo.

CYP3A4 (por ej., ketoconazol) — el ketoconazol (400 mg diarios), un inhibidor de CYP3A4 selectivo y potente, aumentó la exposición de una dosis única de 20 mg de tadalafilo (ABC) en 312% y C_{máx} en 22%, en relación con los valores para 20 mg de tadalafilo sólo. El ketoconazol (200 mg diarios) aumentó la exposición de una dosis única de 10 mg de tadalafilo (ABC) en un 107% y C_{máx} en un 15%, en relación con los valores para 10 mg de tadalafilo sólo [véase *Posología y administración (2.4)*].

Si bien no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina, el itraconazol y el jugo de pomelo, probablemente aumenten la exposición al tadalafilo.

Inhibidor de la proteasa del VIH — el ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces por día en estado estacionario), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición de una dosis única de 20 mg de tadalafilo (ABC) en 32%, con una reducción de 30% en C_{máx} en relación con los valores para 20 mg de tadalafilo solo. El ritonavir (20 mg dos veces por día) aumentó la exposición de una dosis única de 20 mg de tadalafilo (ABC) en 124% sin cambios en C_{máx} en relación a los valores para 20 mg de tadalafilo solo. Si bien no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa del VIH probablemente aumenten la exposición al tadalafilo [véase *Posología y administración (2.4)*].

Inductores del citocromo P450 — estudios realizados han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden disminuir la exposición al tadalafilo.

CYP3A4 (por ej., rifampina) — la rifampina (600 mg diarios), un inductor del CYP3A4, redujo la exposición de una dosis única de 10 mg de tadalafilo (ABC) en 88% y $C_{\text{máx}}$ en 46%, en relación con los valores para 10 mg de tadalafilo sólo. Si bien no se han estudiado las interacciones específicas, otros inductores del CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitofina y el fenobarbital, probablemente disminuyan la exposición al tadalafilo. No se justifica un ajuste de la dosis. Se puede anticipar que la exposición reducida al tadalafilo con la administración conjunta de rifampina u otros inductores del CYP3A4 disminuya la eficacia de CIALIS para ser tomado una vez al día; se desconoce la magnitud de la disminución de la eficacia.

7.3 Posibilidad de que CIALIS afecte a otros medicamentos

Aspirina — el tadalafilo no potenció el aumento del tiempo de sangrado provocado por la aspirina.

Sustratos de citocromo P450 — no es de esperar que CIALIS cause una inhibición ni una inducción clínicamente relevante de la eliminación de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP). Estudios realizados han demostrado que el tadalafilo no inhibe ni induce isoformas de P450 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

CYP1A2 (por ej. teofilina) — el tadalafilo no tuvo efectos relevantes en la farmacocinética de la teofilina. Al administrarse tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca (3 latidos por minuto) asociado con la teofilina.

CYP2C9 (por ej. warfarina) — el tadalafilo no causa efectos de relevancia en la exposición (ABC) a la warfarina S ni la warfarina R, ni tampoco afectó el tadalafilo los cambios en el tiempo de protrombina inducido por la warfarina.

CYP3A4 (por ej., midazolam o lovastatina) — el tadalafilo no causa efectos de relevancia sobre la exposición (ABC) al midazolam o a la lovastatina.

Glicoproteína-P (por ej., digoxina) — la administración conjunta de tadalafilo (40 mg una vez al día) durante 10 días no causó un efecto de relevancia sobre la farmacocinética en estado estacionario de la digoxina (0,25 mg por día) en personas sanas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría B — CIALIS (tadalafilo) no está indicado para ser tomado por mujeres. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de CIALIS por parte de mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencias de daño fetal.

Efectos no teratogénicos — los estudios de reproducción animal no exhibieron evidencias de teratogenia, embriotoxicidad ni fetotoxicidad ante la administración de tadalafilo a ratas o ratonas preñadas, a exposiciones de hasta 11 veces la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH) de 20 mg por día durante la organogénesis. En uno de dos estudios perinatales/postnatales de desarrollo 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 DMRH basada en el ABC. Se produjeron signos de toxicidad materna ante dosis mayores a 16 veces la DMRH basada en el ABC. Las crías que sobrevivieron se desarrollaron y reprodujeron normalmente. (Véase la sección 13.2, Toxicología animal y/o farmacología)

8.3 Madres en período de lactancia

CIALIS no está indicado para ser tomado por mujeres. Se desconoce si el tadalafilo se elimina a través de la leche materna de los seres humanos. Si bien se eliminó tadalafilo o algunos metabolitos de tadalafilo en la leche materna de ratas, los niveles del fármaco en la leche de estos animales no pueden predecir exactamente los niveles del fármaco en la leche materna de los seres humanos.

8.4 Uso pediátrico

CIALIS no está indicado para ser tomado por pacientes pediátricos. No se han establecido la seguridad ni la eficacia del producto en pacientes menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de sujetos participantes en estudios clínicos de tadalafilo, aproximadamente 25% tenían 65 años y más, mientras que alrededor de 3% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia ni en la seguridad entre sujetos de más de 65 años, en comparación con los sujetos más jóvenes, por lo tanto no se justifica un ajuste de dosis basándose únicamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos. [Véase *Farmacología clínica* (12.3)].

8.6 Disfunción hepática

En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafilo (ABC) en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh) fue comparable a la exposición en sujetos sanos, al administrarse una dosis de 10 mg. No hay datos disponibles para dosis de más de 10 mg de tadalafilo en pacientes con disfunción hepática. En el caso de los sujetos con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), los datos disponibles son insuficientes. [Véase *Posología y administración* (2.3) y *Advertencias y precauciones* (5.8)].

8.7 Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica con una única dosis de tadalafilo (de 5 a 10 mg), la exposición al tadalafilo (ABC) se duplicó en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 51 y 80 ml/min.) o moderada (aclaramiento de creatinina entre 31 y 50 ml/min.). En sujetos con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis, se duplicó $C_{\text{máx}}$ y aumentó entre 2,7 y 4,1 veces el ABC luego de una única administración de 10 ó 20 mg de tadalafilo. La exposición al metilcatecol total (no

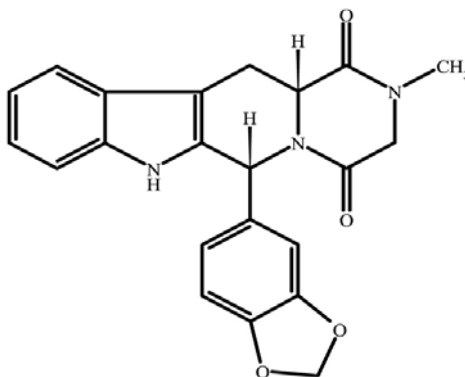
conjugado, más glucurónido) fue de 2 a 4 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal, en comparación con aquellos con función renal normal. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas después de la administración de la dosis) contribuyó a la eliminación de tadalafilo o sus metabolitos de una manera insignificante. En un estudio de farmacología clínica (N=28), a una dosis de 10 mg, se reportó dolor de espalda como evento adverso limitante en pacientes varones con insuficiencia renal moderada. A una dosis de 5 mg., la incidencia y la gravedad del dolor de espalda no se mostró significativamente diferente al de la población general. En pacientes hemodializados que tomaron 10 ó 20 mg de tadalafilo no se reportaron casos de dolor de espalda. [Véase *Posología y administración* (2.3) y *Advertencias y precauciones* (5.7)].

10 SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos, y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En casos de sobredosis, deberán tomarse medidas estándar de apoyo según sea necesario. La hemodiálisis resulta insignificante en cuanto a la eliminación de tadalafilo.

11 DESCRIPCIÓN

CIALIS (tadalafilo), un tratamiento oral para la disfunción eréctil, es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). El tadalafilo 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 almendrada, de administración oral. Cada comprimido contiene 2,5; 5; 10 ó 20 mg de tadalafilo y los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y triacetina.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 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 es provocada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de CMPC 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 a fin de iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por parte de tadalafilo no produce ningún efecto en caso de ausencia de estímulo sexual.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, en los músculos lisos vasculares y viscerales, en músculos esqueléticos, en las plaquetas, en los riñones, en los pulmones, en el cerebelo y en el páncreas.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el efecto del tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Estos estudios han demostrado que el tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para 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, los músculos esqueléticos y otros órganos. El tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para PDE5 que para PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, el tadalafilo es 700 veces más potente para PDE5 que para PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es más de 9.000 veces más potente para PDE 5 que para PDE8, PDE9 y PDE10. El tadalafilo 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, los testículos, los músculos esqueléticos y en otros tejidos. *In vitro*, el tadalafilo inhibe la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, las actividades de PDE11A4 a concentraciones incluidas en el rango terapéutico. No se han definido el papel fisiológico ni la consecuencia clínica de la inhibición de PDE11 en humanos.

12.2 Farmacodinamia

Efectos sobre la tensión arterial

Taladafilo de 20 mg administrado a sujetos sanos no produjo una diferencia relevante en comparación con el placebo en la tensión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución máxima media de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente) y en la tensión arterial sistólica y diastólica de pie (diferencia en la disminución máxima media de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente). Además, no se observaron efectos relevantes sobre la frecuencia cardíaca.

Efectos sobre la tensión arterial cuando se administra con nitratos

En estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo (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 [véase *Contraindicaciones (4.1)*].

Se realizó un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafilo, en caso de necesitarse nitroglicerina en una situación de emergencia después de tomar tadalafilo. Este fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 150 sujetos de sexo masculino de al menos 40 años (incluidos sujetos con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) que recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafilo o placebo correspondiente durante 7 días. Los sujetos recibieron una dosis única de 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) sublingual en momentos preestablecidos, tras la última dosis de tadalafilo (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después del tadalafilo). El objetivo del estudio era determinar cuándo, tras la dosificación del tadalafilo, no se observaban interacciones evidentes sobre la tensión arterial. En este estudio, se observó una interacción significativa entre el tadalafilo 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 tadalafilo y la NTG, si bien un número algo menor de los sujetos que recibieron tadalafilo, en comparación con los sujetos que recibieron placebo, experimentaron una mayor disminución de la tensión arterial en este momento. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar (véase la Figura 1).

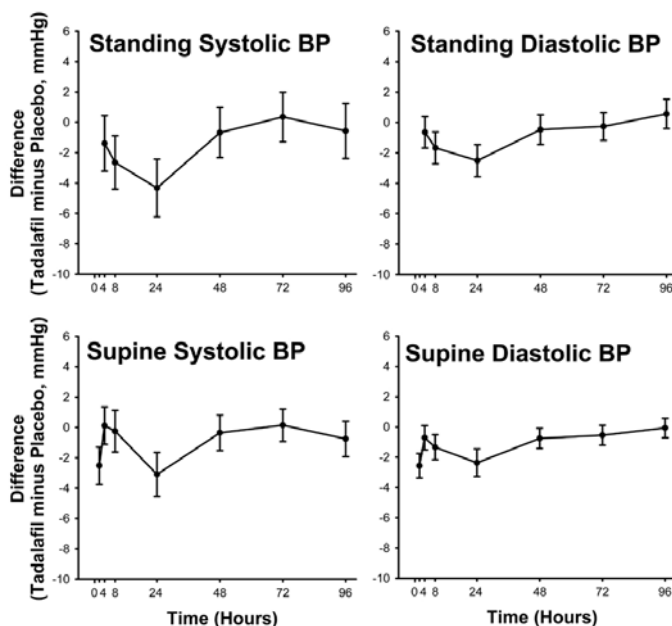


Figura 1: Cambio máximo medio en la tensión arterial (tadalafilo menos placebo, punto estimado con 90% de IC) en respuesta a la nitroglicerina sublingual a las 2 (decúbito supino únicamente), 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas tras la última dosis de 20 mg de tadalafilo o placebo

Por lo tanto, está contraindicada la administración de CIALIS con nitratos. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS, y a quien se estime necesario, desde el punto de vista médico, administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de poder considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con el control hemodinámico adecuado [véase *Contraindicaciones (4.1)*].

Efecto sobre la tensión arterial cuando se administra con alfabloqueantes

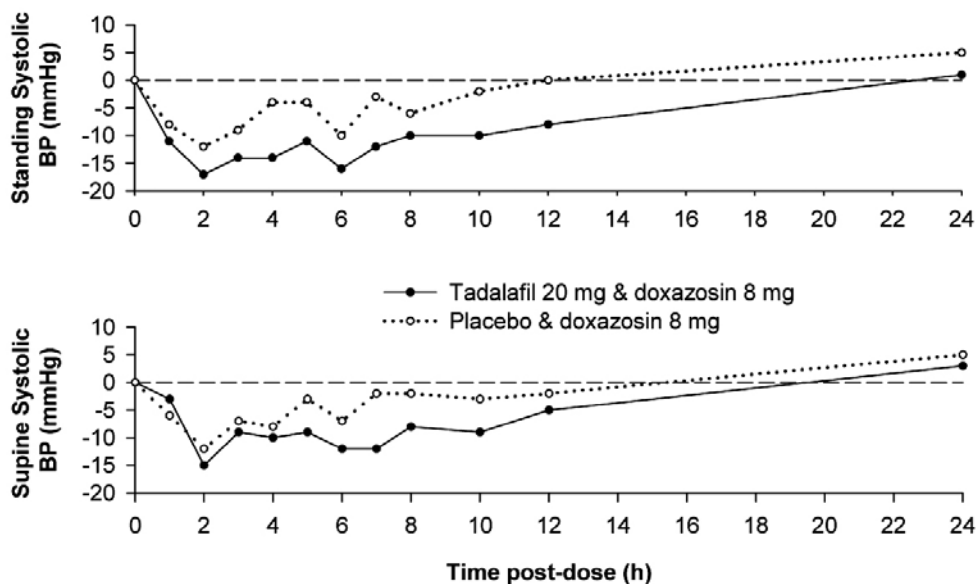
Se realizaron seis estudios cruzados de farmacología clínica, aleatorizados, doble ciego para investigar la posible interacción del tadalafilo con alfabloqueantes en sujetos sanos de sexo masculino [véanse *Posología y administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.6)*]. En cuatro estudios, se administró por vía oral una dosis única de tadalafilo en sujetos sanos de sexo masculino que tomaron a diario (al menos durante 7 días) alfabloqueantes orales. En dos estudios, se administró un alfabloqueante 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 única dosis oral de 20 mg de tadalafilo en un patrón 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 (véanse la Tabla 4 y la Figura 2).

Tabla 4: Estudio 1 con doxazosina: disminución máxima media (95% de IC) en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica (mm Hg)	20 mg de tadalafilo
Decúbito supino	3,6 (-1,5; 8,8)
De pie	9,8 (4,1; 15,5)

**Figura 2: Estudio 1 con doxazosina: cambio medio desde el inicio en la tensión arterial sistólica**

La tensión arterial se midió manualmente a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas tras la administración de tadalafilo o placebo. Los valores atípicos se definieron como los sujetos con una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg o una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg en uno o más momentos. Hubo nueve y tres valores atípicos tras la administración de 20 mg de tadalafilo y placebo, respectivamente. Se consideraron valores atípicos de cinco y dos sujetos debido a la disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg, mientras que se consideraron valores atípicos de cinco y un sujetos debido a una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg tras la administración de tadalafilo y placebo, respectivamente. Se evaluaron los eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la tensión arterial. No se informaron dichos eventos tras la administración de placebo. Se informaron dos de estos eventos tras la administración de tadalafilo. Se informó de vértigo en un sujeto, que comenzó 7 horas después de la dosis y duró aproximadamente 5 días. Este sujeto sufrió previamente un episodio leve de vértigo con doxazosina y placebo. Se informó de mareos en otro sujeto, que comenzó 25 minutos después de la administración y duró aproximadamente 1 día. No se informó de ningún síncope.

En el segundo estudio con doxazosina, se administró una única dosis oral de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos que tomaban doxazosina oral, ya fuera 4 u 8 mg a diario. El estudio (N=72 sujetos) se realizó en tres partes, cada una con grupos cruzados de 3 períodos.

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

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

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

Las disminuciones máximas medias sin el placebo en la tensión arterial sistólica durante un período de 12 horas tras la administración en la parte controlada con placebo del estudio (parte C) se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 3.

Tabla 5: estudio 2 de doxazosina (parte C): disminución máxima media en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica (mm Hg)	20 mg de tadalafilo a las 8 a.m.	20 mg de tadalafilo a las 8 p.m.
Control ambulatorio de la tensión arterial (ABPM por sus siglas en inglés)	7	8

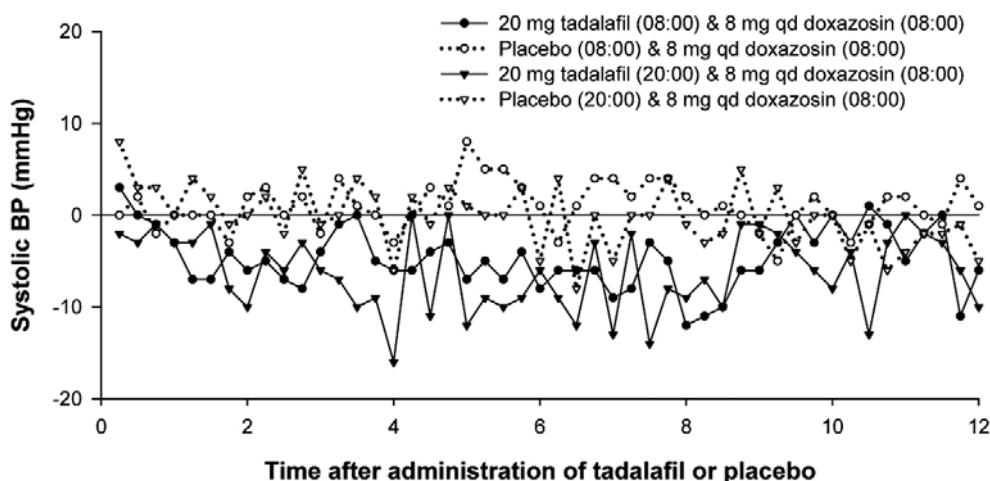


Figura 3: estudio 2 de doxazosina (parte C): cambio medio desde el inicio ajustado en la tensión arterial sistólica

La tensión arterial se midió mediante ABPM cada 15 a 30 minutos durante hasta 36 horas tras la administración de tadalafilo o placebo. Los sujetos se clasificaron como valores atípicos si una o más de las lecturas de la tensión arterial sistólica era menor que 85 mm Hg, o una o más disminuciones en la tensión arterial sistólica era mayor que 30 mm Hg desde el inicio ajustado durante el intervalo de análisis.

De los 24 sujetos en la parte C, 16 se clasificaron como valores atípicos tras la administración de tadalafilo y 6 sujetos se clasificaron como valores atípicos tras la administración de placebo durante el período de 24 horas tras la administración a las 8 a.m. de tadalafilo o placebo. De éstos, 5 y 2 fueron valores atípicos debido a tensiones arteriales sistólicas menores que 85 mm Hg, mientras que 15 y 4 fueron valores atípicos debido a una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica mayor que 30 mm Hg tras la administración de tadalafilo y placebo, respectivamente.

Durante el período de 24 horas a partir de la administración a las 8 p.m., 17 sujetos se clasificaron como valores atípicos tras la administración de tadalafilo y 7 sujetos tras el placebo. De éstos, 10 y 2 sujetos fueron valores atípicos debido a tensiones arteriales sistólicas menores que 85 mm Hg, mientras que 15 y 5 fueron valores atípicos debido a una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica mayor que 30 mm Hg tras la administración de tadalafilo y placebo, respectivamente.

Algunos sujetos adicionales en los grupos de tadalafilo y de placebo se clasificaron como valores atípicos en el período posterior a las 24 horas.

Se evaluaron los eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la tensión 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 comenzó 11 horas después de la dosis y duró 2 minutos). No se informaron dichos eventos tras la administración de placebo. En el período anterior a la dosis de tadalafilo, se informó de un evento grave (mareos) en un sujeto durante la fase de preinclusión con doxazosina.

En el tercer estudio con doxazosina, sujetos sanos (N=45 tratados; 37 finalizaron) recibieron 28 días de una dosis diaria de 5 mg de tadalafilo o placebo en un patrón cruzado de dos períodos. Después de 7 días, se comenzó con 1 mg de doxazosina y se aumentó a 4 mg diarios durante los últimos 21 días de cada período (7 días a 1 mg; 7 días a 2 mg; 7 días a 4 mg de doxazosina). Los resultados aparecen en la Tabla 6.

Tabla 6: Estudio 3 con doxazosina: disminución máxima media (95% de IC) en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica		5 mg de tadalafilo
Día 1 de 4 mg de doxazosina	Decúbito supino	2,4 (-0,4; 5,2)
	De pie	-0,5 (-4,0; 3,1)
Día 7 de 4 mg de doxazosina	Decúbito supino	2,8 (-0,1; 5,7)
	De pie	1,1 (-2,9; 5,0)

La tensión arterial se midió manualmente antes de la dosis en dos momentos (-30 y -15 minutos) y luego a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas tras la dosis del primer día de cada dosis de doxazosina, (1 mg, 2 mg, 4 mg), además del séptimo día de administración 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 de placebo debido a una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg.

Hubo 2 valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y ninguno en el grupo de placebo tras la primera dosis de 2 mg de doxazosina debido a una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg.

No hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y hubo dos en el grupo de placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg. Hubo un valor atípico con la dosis de 5 mg de tadalafilo y tres en el grupo de placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg. 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 de placebo tuvo una disminución mayor que 30 mm Hg en la tensión arterial sistólica de pie, y un sujeto del placebo tuvo una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg. Todos los eventos adversos posiblemente relacionados con los efectos sobre la tensión arterial fueron leves o moderados. Hubo dos episodios de síncope en este estudio, un sujeto tras la dosis de 5 mg de tadalafilo sola, 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 única dosis oral de 10, 20 mg de tadalafilo o placebo en un patrón 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.

Tabla 7: Estudio 1 con tamsulosina: disminución máxima media (95% de IC) en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica (mm Hg)	10 mg de tadalafilo	20 mg de tadalafilo
Decúbito supino	3,2 (-2,3; 8,6)	3,2 (-2,3; 8,7)
De pie	1,7 (-4,7; 8,1)	2,3 (-4,1; 8,7)

La tensión arterial se midió manualmente a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas tras la administración de tadalafilo o placebo. Hubo 2, 2 y 1 valores atípicos (sujetos con una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg en uno o más momentos) tras la administración de 10 mg, 20 mg de tadalafilo y placebo, respectivamente. No hubo sujetos con una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la tensión arterial. No se informó de ningún síncope.

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

Tabla 8: Estudio 2 con tamsulosina: disminución máxima media (95% de IC) en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica	5 mg de tadalafilo	
Día 1 de tamsulosina	Decúbito supino	-0,1 (-2,2; 1,9)
	De pie	0,9 (-1,4; 3,2)
Día 7 de tamsulosina	Decúbito supino	1,2 (-1,2; 3,6)
	De pie	1,2 (-1,0; 3,5)

La tensión arterial se midió manualmente antes de la dosis en dos momentos (-30 y -15 minutos) y luego a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas tras la dosis del primer, sexto y séptimo día de administración de tamsulosina. No hubo valores atípicos (sujetos con una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg en uno o más momentos). Un sujeto con placebo y tamsulosina (Día 7) y un sujeto con tadalafilo y tamsulosina (Día 6) tuvieron una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con la tensión arterial. No se informó de ningún síncope.

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

Tabla 9: estudio con alfuzosina: disminución máxima media (95% de IC) en la tensión arterial sistólica

Disminución máxima media sin placebo en la tensión arterial sistólica (mm Hg)	20 mg de tadalafilo
Decúbito supino	2,2 (-0,9; -5,2)
De pie	4,4 (-0,2; 8,9)

La tensión arterial se midió manualmente a las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 20 y 24 horas tras la administración de tadalafilo o placebo. Los valores atípicos se definieron como los sujetos con una tensión arterial sistólica de pie menor que 85 mm Hg o una disminución desde el inicio en la tensión arterial sistólica de pie mayor que 30 mm Hg en uno o más momentos. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la tensión arterial. No se informó de ningún síncope.

Efectos sobre la tensión arterial cuando se administra con antihipertensivos

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

Bloqueadores del receptor de la angiotensina II (con y sin otros antihipertensivos): se realizó un estudio para evaluar la interacción entre los bloqueadores del receptor de la angiotensina II y 20 mg de tadalafilo. Los sujetos en el estudio tomaban cualquier bloqueador del receptor de la 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 tensión arterial revelaron diferencias entre el tadalafilo y el placebo de 8/4 mm Hg en la tensión arterial sistólica/diastólica.

Bendrofluazida: se realizó un estudio para evaluar la interacción entre la bendrofluazida (2,5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la tensión arterial sistólica/diastólica decúbito supino debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban bendrofluazida fue 6/4 mm Hg, en comparación con el placebo.

Enalapril: se realizó un estudio para evaluar la interacción entre el enalapril (10 a 20 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la tensión arterial sistólica/diastólica decúbito supino debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban enalapril fue 4/1 mm Hg, en comparación con el placebo.

Metoprolol: se realizó un estudio para evaluar la interacción entre el metoprolol de liberación sostenida (25 a 200 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la tensión arterial sistólica/diastólica decúbito supino debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban metoprolol fue 5/3 mm Hg, en comparación con el placebo.

Efectos sobre la tensión arterial cuando se administra con alcohol

El alcohol y los inhibidores de PDE5, entre ellos el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. La interacción entre el tadalafilo y el alcohol se evaluó en 3 estudios de farmacología clínica. En 2 de éstos, se administró alcohol a una dosis de 0,7 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 6 onzas (177 ml) de vodka con 80% de alcohol en un hombre de 80 kg, y se administró tadalafilo a la 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 el plazo de 10 minutos tras comenzar. En uno de estos dos estudios, se confirmaron niveles de 0,08% de alcohol en la sangre. En estos dos estudios, más pacientes tuvieron disminuciones clínicamente significativas en la tensión arterial en la combinación de tadalafilo y alcohol en comparación con alcohol solo. Algunos sujetos informaron de 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 con 80% de alcohol, 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 viceversa.

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 único estudio de farmacología clínica. En este estudio cruzado, ciego, se inscribieron 23 sujetos con cardiopatía coronaria estable y evidencia de isquemia cardíaca inducida por el ejercicio. La principal 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 diferencias clínicamente significativas. 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 tensión arterial, lo que es coherente con el aumento de los efectos reductores de la tensión arterial de los nitratos con tadalafilo.

Efectos sobre la visión

Dosis orales únicas de inhibidores de la fosfodiesterasa demostraron una incapacidad transitoria relacionada 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 coherente con la inhibición de PDE6, que es responsable de la fototransducción en la retina. En un estudio para evaluar los efectos de dosis únicas 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 en 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 uno 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 grupo del placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no se vio en el estudio con 20 mg de tadalafilo durante 6 meses. Además no hubo efectos adversos en las concentraciones medias de hormonas reproductivas, testosterona, hormona luteinizante ni de la hormona estimulante de la foliculogénesis con 10 ni 20 mg de tadalafilo comparado con el placebo.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de una dosis única de 100 mg de tadalafilo en el intervalo QT en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y activo (ibutilida intravenoso) en 90 hombres sanos de entre 18 y 53 años. El cambio medio en QT_c (corrección de QT de Fridericia) para el tadalafilo, relativo al placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC de 90% bilateral=1,9; 5,1). El cambio medio en QT_c (corrección de QT individual) para el tadalafilo, relativo al placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC de 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 abarca exposiciones que cubren a las observadas con la administración conjunta de tadalafilo e inhibidores potentes de CYP3A4 o las observadas en la insuficiencia renal. En este estudio, el aumento medio en la frecuencia cardíaca asociado a una dosis de 100 mg de tadalafilo comparado con el placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

12.3 Farmacocinética

Con un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (ABC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas en 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 dosis única. Las concentraciones medias de tadalafilo medidas después de la administración de una única dosis oral de 20 mg, una única dosis oral de 5 mg y varias dosis de 5 mg una vez al día, de un estudio independiente (véase la Figura 4) en sujetos sanos de sexo masculino se detallan en la Figura 4.

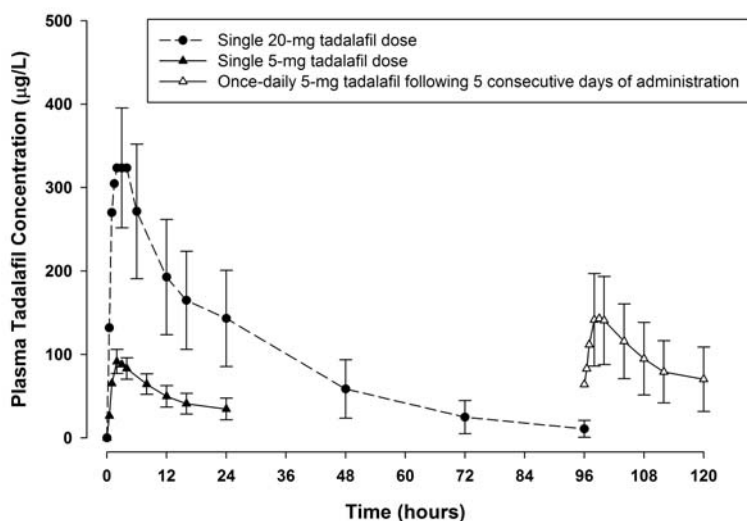


Figura 4: Concentraciones plasmáticas de tadalafilo (media ± DS) tras una dosis única de 20 mg de tadalafilo y dosis únicas de 5 mg y varias dosis de 5 mg una vez al día

Absorción: después de la administración de una dosis oral única, la concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$) del 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 tras una dosis 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 el CYP3A4 en un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre una 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 menores que el 10% de las concentraciones de glucurónico. Los datos *in vitro* sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.

Eliminación: el aclaramiento oral medio 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 por las heces (aproximadamente 61% de la dosis) y en menor grado por la orina (aproximadamente 36% de la dosis).

Uso geriátrico: sujetos mayores sanos de sexo masculino (de 65 años o más) tuvieron un aclaramiento oral menor del tadalafilo, lo que da como resultado una exposición 25% mayor (ABC) sin efectos sobre $C_{\text{máx}}$ relativa a la observada en sujetos sanos de entre 19 y 45 años de edad. No se justifica el ajuste de la dosis según la edad únicamente. Sin embargo, se debe tener en cuenta la mayor sensibilidad a los medicamentos de algunas personas mayores [véase *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Uso pediátrico: el tadalafilo no se evaluó en personas menores de 18 años [véase *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El tadalafilo no fue carcinogénico en ratas ni ratones cuando se administró a diario durante 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, según la medición del ABC de tadalafilo sin fijar, 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 para humanos (DMRH) de 20 mg.

El tadalafilo no fue mutágeno 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 clastógeno en la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos humanos ni en las pruebas *in vivo* de micronúcleos en ratas.

No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo ni la morfología del órgano reproductor de ratas macho ni hembra que recibieron dosis orales de tadalafilo de hasta 400 mg/kg/día, dosis que produjeron ABC para el tadalafilo sin fijar de 14 veces para los machos o 26 veces para las hembras que las exposiciones observadas en seres humanos de sexo masculino que recibieron la DMRH de 20 mg. En perros Beagle que recibieron tadalafilo a diario durante 3 a 12 meses, se observó una degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en 20 a 100% de los perros, lo que produjo una disminución en la espermatogénesis en 40 a 75% de los perros que recibieron dosis mayores o iguales a 10 mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el ABC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) (10 mg/kg/día) para tadalafilo sin fijar fue similar a la esperada en humanos a la DMRH 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.

13.2 Toxicología animal y/o farmacología

Estudios en animales mostraron inflamación vascular en los ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratas y ratones se observó necrosis linfoide y hemorragia en el bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos ante la exposición a tadalafilo sin fijar de 2 a 33 veces superior a la exposición en seres humanos (ABC) a la DMRH de 20 mg. En los perros, se observó una incidencia mayor de arteritis diseminada en estudios de 1 y 6 meses con la exposición a tadalafilo sin fijar 1 a 54 superior la exposición de seres humanos (ABC) a la DMRH de 20 mg. En un estudio de 12 meses, no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros mostraron disminución marcada de glóbulos blancos (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con señales inflamatorias ante exposiciones al tadalafilo sin fijar aproximadamente 14 a 18 veces superior a la exposición de seres humanos a la DMRH de 20 mg. Los hallazgos anormales en los glóbulos blancos se revirtieron a las 2 semanas tras la suspensión del fármaco.

Estudios de toxicología reproductiva

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y ratones con exposiciones hasta 11 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 20 mg y no dieron pruebas de deterioro en la fertilidad ni daño al feto debido al tadalafilo. Además, no hubo evidencia de teratogenia, embriotoxicidad ni fetotoxicidad cuando el tadalafilo se administró a ratas o ratonas preñadas a exposiciones hasta 11 veces superiores a la DMRH durante el período de desarrollo de los órganos principales.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas a dosis de 60, 200 y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la supervivencia posnatal de las crías. El nivel sin observación de efectos (NOEL) respecto a la toxicidad materna fue de 200 mg/kg/día y para la toxicidad del desarrollo fue de 30 mg/kg/día. Esto da aproximadamente múltiplos de 16 y 10 veces la exposición, respectivamente, del ABC en seres humanos para la DMRH de 20 mg. El tadalafilo y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo que da como resultado la exposición del feto en ratas.

El tadalafilo y/o sus metabolitos se segregan en la leche de ratas que amamantan en concentraciones aproximadamente 2,4 veces superiores a las observadas en el plasma.

14 ENSAYOS CLÍNICOS

14.1 CIALIS para tomar según se necesite

Se evaluaron la eficacia y la seguridad del tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en 22 ensayos clínicos de hasta 24 semanas de duración, en el que participaron más de 4000 pacientes. CIALIS, cuando se tomó según lo necesario hasta una vez por 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 ciegos, 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 ensayos, se tomó CIALIS según fue necesario, en dosis que variaron entre 2,5 y 20 mg, hasta una vez por día. Los pacientes podían elegir el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y el momento de intentar mantener actividad sexual. No se restringió el consumo de alimentos ni alcohol.

Se utilizaron varias herramientas para evaluar el efecto de CIALIS sobre la función eréctil. Las 3 principales medidas para los resultados fueron el dominio de la función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) y las preguntas 2 y 3 del

Perfil del Encuentro Sexual (SEP). El IIEF es un cuestionario que abarca 4 semanas que se administró al final de un período inicial sin tratamiento y subsiguientemente en las consultas de seguimiento tras la asignación aleatoria. 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 actividad 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 un coito satisfactorio?” El porcentaje total de intentos exitosos de introducción del pene en la vagina (SEP2) y de mantener la erección para lograr un coito satisfactorio (SEP3) se obtiene para cada paciente.

Resultados en la población con ED en los ensayos de los EE.UU.: los 2 principales ensayos de eficacia y seguridad en los EE.UU. incluyeron blancos, 14% de negros, 7% de hispanos y 1% de otras etnias, e incluyeron pacientes con DE de distinta gravedad, etiologías (orgánica, psicogénica, mixta), y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (más del 90%) informó de una DE de al menos 1 año. El Estudio A se realizó principalmente en centros académicos. El Estudio B se realizó principalmente en consultorios comunitarios de urología. En cada uno de estos 2 ensayos, 20 mg de CIALIS mostraron mejoras clínica y estadísticamente significativas en las 3 variables principales de eficacia (véase la Tabla 10). El efecto de CIALIS en el tratamiento no disminuyó con el tiempo.

Tabla 10: Valor extremo y cambio medios desde el inicio para las principales variables de eficacia en dos ensayos de los EE.UU.

	Estudio A			Estudio B		
	Placebo	CIALIS 20 mg	valor p	Placebo	CIALIS 20 mg	valor p
	(N=49)	(N=146)		(N=48)	(N=159)	
Resultado del dominio de FE						
Valor extremo	13,5	19,5		13,6	22,5	
Cambio desde el inicio	-0,2	6,9	<0,001	0,3	9,3	<0,001
Introducción del pene (SEP2)						
Valor extremo	39%	62%		43%	77%	
Cambio desde el inicio	2%	26%	<0,001	2%	32%	<0,001
Mantenimiento de la erección (SEP3)						
Valor extremo	25%	50%		23%	64%	
Cambio desde el inicio	5%	34%	<0,001	4%	44%	<0,001

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 a 1112 pacientes, con una edad promedio de 59 años (entre 21 y 82 años). La población era 76% blanca, 1% negra, 3% hispana y 20% de las demás 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 una DE de al menos 1 año. En estos 5 ensayos, 10 y 20 mg de CIALIS mostraron mejoras clínica y estadísticamente significativas en las 3 variables principales de eficacia (véanse las Tablas 11, 12 y 13). El efecto de CIALIS en el tratamiento no disminuyó con el tiempo.

Tabla 11: Valor extremo y cambio medios desde el inicio para el dominio de FE del IIEF en la población general con DE en cinco estudios principales fuera de los EE.UU.

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
Estudio C				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	15,0 [0,7]	17,9 [4,0] <i>p=0,006</i>	20,0 [5,6] <i>p<0,001</i>	
Estudio D				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	14,4 [1,1]	17,5 [5,1] <i>p=0,002</i>	20,6 [6,0] <i>p<0,001</i>	
Estudio E				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	18,1 [2,6]		22,6 [8,1] <i>p<0,001</i>	25,0 [8,0] <i>p<0,001</i>
Estudio F^a				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	12,7 [-1,6]			22,8 [6,8] <i>p<0,001</i>
Estudio G				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	14,5 [-0,9]		21,2 [6,6] <i>p<0,001</i>	23,3 [8,0] <i>p<0,001</i>

^a La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

Tabla 12: Tasa de éxito tras el inicio y cambio desde el inicio medios para la pregunta 2 del SEP (“¿Logró introducir el pene en la vagina de su compañera?”) en la población general con DE en cinco ensayos fundamentales fuera de los EE.UU.

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
Estudio C				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	49% [6%]	57% [15%]	73% [29%]	
		$p=0,063$	$p<0,001$	
Estudio D				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	46% [2%]	56% [18%]	68% [15%]	
		$p=0,008$	$p<0,001$	
Estudio E				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	55% [10%]		77% [35%]	85% [35%]
			$p<0,001$	$p<0,001$
Estudio F ^a				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	42% [-8%]			81% [27%]
				$p<0,001$
Estudio G				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	45% [-6%]		73% [21%]	76% [21%]
			$p<0,001$	$p<0,001$

^a La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

Tabla 13: Tasa de éxito tras el inicio y cambio desde el inicio medios para la pregunta 3 del SEP (“¿La erección duró lo suficiente para tener un coito satisfactorio?”) en la población general con DE en cinco ensayos fundamentales fuera de los EE.UU.

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
Estudio C				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	26% [4%]	38% [19%]	58% [32%]	
		$p=0,040$	$p<0,001$	
Estudio D				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	28% [4%]	42% [24%]	51% [26%]	
		$p<0,001$	$p<0,001$	
Estudio E				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	43% [15%]		70% [48%]	78% [50%]
			$p<0,001$	$p<0,001$
Estudio F ^a				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	27% [1%]			74% [40%]
				$p<0,001$
Estudio G				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	32% [5%]		57% [33%]	62% [29%]
			$p<0,001$	$p<0,001$

^a La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

Además, hubo mejoras en los puntajes de dominio de FE, tasas de éxito sobre la base de las preguntas 2 y 3 del SEP y mejoras informadas por el paciente en las erecciones en todos los pacientes con DE de los distintos grados de gravedad mientras tomaron CIALIS, en comparación con el placebo.

Por lo tanto, en los 7 estudios principales de eficacia y seguridad, CIALIS mostró mejores estadísticamente significativas en la capacidad de los pacientes de lograr una erección suficiente para la penetración vaginal y de mantener la erección lo suficiente para un coito satisfactorio, según la medición del cuestionario del IIEF y los diarios del SEP.

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus: CIALIS demostró ser eficaz en el tratamiento de DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en los 7 estudios principales de eficacia en la población general con DE (N=235) y en un estudio que evaluó específicamente el CIALIS en pacientes con ED y con diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=216). En este ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de diseño de grupos paralelos, CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (véase la Tabla 14).

Tabla 14: valor extremo y cambio medios desde el inicio de las variables principales de eficacia en un estudio en pacientes con DE y diabetes

	Placebo	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg	
	(N=71)	(N=73)	(N=72)	valor p
Resultado del dominio de FE				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	12,2 [0,1]	19,3 [6,4]	18,7 [7,3]	<0,001
Introducción del pene (SEP2)				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	30% [-4%]	57% [22%]	54% [23%]	<0,001
Mantenimiento de la erección (SEP3)				
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	20% [2%]	48% [28%]	42% [29%]	<0,001

Resultados de eficacia en pacientes con ED después de una prostatectomía radical – CIALIS demostró ser eficaz para tratar a pacientes que presentaban ED después de una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios. En un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de diseño de grupos paralelos en esta población (N=303), CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (véase la Tabla 15).

Tabla 15: Valor extremo y cambio medios desde el inicio de las variables principales de eficacia en un estudio en pacientes que presentaron DE después de una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios

	Placebo	CIALIS 20 mg	
	(N=102)	(N=201)	valor p
Resultado del dominio de FE			
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	13,3 [1,1]	17,7 [5,3]	<0,001
Introducción del pene (SEP2)			
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	32% [2%]	54% [22%]	<0,001
Mantenimiento de la erección (SEP3)			
Valor extremo [Cambio desde el inicio]	19% [4%]	41% [23%]	<0,001

Resultados de 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 en el plazo de 30 minutos de la administración. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se asignaron 223 pacientes en forma aleatoria a recibir placebo, CIALIS de 10 ó 20 mg. Con un cronómetro, los pacientes registraron la hora después de la administración de la dosis con la que tuvieron una erección satisfactoria. Una erección satisfactoria se definió como al menos 1 erección en 4 intentos que derivó en un coito satisfactorio. A los 30 minutos o antes, 35% (26/74), 38% (28/74) y 52% (39/75) de los pacientes en los grupos de placebo, 10 y 20 mg respectivamente, reportaron 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 esos estudios, 348 pacientes con DE fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 20 mg de CIALIS. Se animó a los paciente a realizar 4 intentos de coito 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 del 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 (37%) de los pacientes informaron al menos un coito satisfactorio en el grupo de placebo frente a 84/138 (61%) en el grupo de 20 mg de CIALIS. A las 36 horas, (más específicamente entre 33 y 39 horas), 49/133 (37%) de los pacientes informaron al menos un coito satisfactorio en el grupo de placebo frente a 88/137 (64%) en el grupo de 20 mg de CIALIS.

En el segundo de estos estudios, se asignó en forma uniforme y aleatoria a 483 pacientes a 1 de 6 grupos: a 3 grupos de administración diferentes (placebo, 10 mg o 20 mg de CIALIS) se les indicó que intentasen un coito en dos momentos diferentes (a las 24 y a las 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 del placebo y los grupos de CIALIS en cada uno de los momentos preestablecidos. A las 24 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que obtuvieron un coito satisfactorio fue de 42, 56 y 67% para los grupos de placebo, 10 mg de CIALIS y 20 mg de CIALIS, respectivamente. A las 36 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que obtuvieron un coito satisfactorio fue de 33, 56 y 62% para los grupos de placebo, 10 mg de CIALIS y 20 mg de CIALIS, respectivamente.

14.2 CIALIS para tomar una vez al día

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para tomar una vez al día en el tratamiento de la disfunción eréctil en 2 ensayos clínicos de 12 semanas de duración y 1 ensayo 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 semanas y de 24 semanas de duración respectivamente. Uno de estos estudios se realizó en los Estados Unidos y uno se realizó en centros fuera de los EE.UU. Se realizó un estudio adicional de eficacia y seguridad en pacientes con DE que padecían 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 alcohol. El momento de la actividad sexual no se limitó en relación al momento en el que los pacientes tomaban Cialis.

Resultados de la población general con DE – el ensayo principal de eficacia y seguridad en los EE.UU. incluyó un total de 287 pacientes, con un promedio de edad de 59 años (entre 25 y 82 años). La población era 86% blanca, 6% negra, 6% hispana y 2% de las demás 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 (más del 96%) informó de una DE de al menos 1 año.

El estudio principal de eficacia y seguridad realizado fuera de los EE.UU. incluyó 268 pacientes, con una edad promedio de 56 años (entre 21 y 78 años). La población era 86% blanca, 3% negra, 0,4% hispana y 10% de las demás 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. 93% (noventa y tres por ciento) de los pacientes informó de una DE de al menos 1 año.

En cada uno de estos ensayos, realizados sin tener en cuenta el momento de la administración de la dosis y el momento del coito, CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (véase la Tabla 16). Cuando se tomó según las instrucciones, CIALIS fue eficaz para mejorar la función eréctil.

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

Tabla 16: Valor extremo y cambio medios desde el inicio para las principales variables de eficacia en dos estudios de CIALIS para tomar una vez al día

	Estudio H ^a				Estudio I ^b		
	Placebo	CIALIS	CIALIS		Placebo	CIALIS	
		2,5 mg	5 mg			5 mg	
	(N=94)	(N=96)	(N=97)	valor p	(N=54)	(N=109)	valor p
Resultado del dominio de FE							
Valor extremo	14,6	19,1	20,8		15,0	22,8	
Cambio desde el inicio	1,2	6,1 ^c	7,0 ^c	<0,001	0,9	9,7 ^c	<0,001
Introducción del pene (SEP2)							
Valor extremo	51%	65%	71%		52%	79%	
Cambio desde el inicio	5%	24% ^c	26% ^c	<0,001	11%	37% ^c	<0,001
Mantenimiento de la erección (SEP3)							
Valor extremo	31%	50%	57%		37%	67%	
Cambio desde el inicio	10%	31% ^c	35% ^c	<0,001	13%	46% ^c	<0,001

^a Estudio de veinticuatro semanas realizado en los EE.UU.

^b Estudio de doce semanas realizado fuera de los EE.UU.

^c Significativamente diferente del placebo desde el punto de vista estadístico

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus: CIALIS para tomar una vez al día demostró ser eficaz en el tratamiento de DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en ambos estudios en la población general con DE (N=79). Un tercer ensayo 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 ensayo CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (véase la Tabla 17).

Tabla 17: Valor extremo y cambio medios desde el inicio de las variables principales de eficacia en un estudio de CIALIS para tomar una vez al día en pacientes con DE y diabetes

	Placebo	CIALIS	CIALIS	
	(N=100)	2,5 mg	5 mg	valor p
	(N=100)	(N=100)	(N=98)	
Resultado del dominio de FE				
Valor extremo	14,7	18,3	17,2	

Cambio desde el inicio	1,3	4,8 ^a	4,5 ^a	<0,001
Introducción del pene (SEP2)				
Valor extremo	43%	62%	61%	
Cambio desde el inicio	5%	21% ^a	29% ^a	<0,001
Mantenimiento de la erección (SEP3)				
Valor extremo	28%	46%	41%	
Cambio desde el inicio	8%	26% ^a	25% ^a	<0,001

^a Significativamente diferente del placebo desde el punto de vista estadístico

16 PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

CIALIS (tadalafilo) viene en las siguientes presentaciones:

Comprimidos de forma almendrada (sin marcar), recubiertos por una película, de cuatro concentraciones distintas, disponibles en distintos tamaños y distintos tonos de amarillo, y suministrados en los siguientes tamaños de envase:

Comprimidos de 2,5 mg grabados con "C 2 ½"	
Blísters de 2 x 15	NDC 0002-4465-34
Comprimidos de 5 mg grabados con "C 5"	
Frascos de 10	NDC 0002-4462-10
Blísters de 2 x 15	NDC 0002-4462-34
Comprimidos de 10 mg grabados con "C 10"	
Frascos de 30	NDC 0002-4463-30
Comprimidos de 20 mg grabados con "C 20"	
Frascos de 30	NDC 0002-4464-30

16.2 Almacenamiento

Almacenar a 25°C (77°F); se permiten variaciones entre 15-30°C (59-86°F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

Mantener fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Consulte el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA

17.1 Nitratos

Los médicos deben discutir con los pacientes las contraindicaciones de CIALIS con el uso regular y/o intermitente de nitratos orgánicos. Se debe informar a los pacientes que el uso conjunto de CIALIS con nitratos puede causar una disminución repentina de la tensión arterial a niveles no seguros, dando como resultado mareos, síncope o incluso un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Los médicos deberán comentar con el paciente las medidas adecuadas en caso de que sufran un dolor anginal de pecho que necesite nitroglicerina después de haber tomado CIALIS. En el caso de un paciente tal, que haya tomado CIALIS, y a quien se estime necesario, desde el punto de vista médico, administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán haber pasado al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de poder tener en cuenta la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con el control hemodinámico adecuado. Por lo tanto, los pacientes que padezcan un dolor anginal de pecho después de tomar CIALIS deberán procurar obtener atención médica inmediata [véase *Contraindicaciones (4.1)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*]

17.2 Factores cardiovasculares

Los médicos deberían tener en cuenta el posible riesgo cardíaco de la actividad sexual en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Los médicos deberían aconsejar a los pacientes que si experimentan síntomas una vez iniciada la actividad sexual se abstengan de proceder con dicha actividad y que consulten de inmediato a un médico [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]

17.3 Uso concomitante con fármacos que bajan la tensión arterial

Los médicos deben hablar con los pacientes sobre la posibilidad de que CIALIS aumente el efecto de disminución de la tensión arterial de los alfabloqueantes y de los medicamentos antihipertensivos [véase *Advertencias y precauciones (5.6)* *Interacciones de fármacos (7.1)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

17.4 Posibilidad de interacciones de fármacos al tomar CIALIS una vez al día

Los médicos deben discutir con sus pacientes las implicaciones clínicas de la exposición continua al tadalafilo cuando recetan CIALIS para tomar una vez al día, especialmente las posibles interacciones con los medicamentos (por ej. nitratos, alfabloqueantes, antihipertensivos e inhibidores potentes del citocromo P450 3^a4) y con el consumo importante de alcohol.

17.5 Priapismo

Se han reportado excepcionalmente casos de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) con este tipo de compuestos. De no tratarse inmediatamente, el priapismo podría provocar daños irreversibles del tejido eréctil. Los médicos deberían aconsejar a los pacientes que tengan una erección de más de 4 horas, con o sin dolor, que procuren obtener atención médica urgente.

17.6 Visión

Los médicos deben recomendar a sus pacientes dejar de usar todos los inhibidores de PDE5, incluido CIALIS; y que procuren obtener atención médica en caso de sufrir una pérdida súbita de visión en uno o ambos ojos. Un evento tal podría ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de visión, incluso la pérdida permanente de visión, que se ha reportado en casos excepcionales luego de la comercialización del producto, en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de PDE5 u otros factores. Los médicos también deben hablar con los pacientes sobre el riesgo aumentado de NAION en personas que ya la hayan padecido en un ojo, inclusive la posibilidad de que dichas personas pudieran verse afectadas negativamente por el consumo de vasodilatadores tales como los inhibidores de PDE5 [véase *Estudios clínicos (6.2)*].

17.7 Pérdida súbita de audición

Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de PDE5, incluido CIALIS, y que procuren obtener atención médica inmediatamente, en caso de padecer una disminución o pérdida súbita de audición. Estos eventos, que pueden ir acompañados de tinnitus (zumbido en los oídos) y mareos, se han reportado en asociación temporal con el consumo de inhibidores de PDE5, incluido CIALIS. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores [véase *Reacciones adversas (6.1) y (6.2)*].

17.8 Alcohol

Los pacientes deben ser conscientes que tanto el alcohol como el CIALIS, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores suaves. Cuando se toman vasodilatadores suaves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la tensión arterial de cada compuesto individual. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más), combinado con CIALIS, puede aumentar las posibilidades de padecer signos y síntomas ortostáticos, incluido un aumento de la frecuencia cardíaca, una disminución de la tensión arterial de pie, mareos y cefaleas [véase *Advertencias y precauciones (5.9), Interacciones de fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

17.9 Enfermedades de transmisión sexual

El consumo de CIALIS no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debería considerar orientar a los pacientes acerca de las medidas de protección necesarias para protegerse de las enfermedades de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

17.10 Administración recomendada

CIALIS está disponible en dos regímenes de dosis diferentes, por lo tanto los médicos deberían indicar a los pacientes la administración adecuada para permitir un uso óptimo.

En el caso de CIALIS para tomar según se necesite, se les debe indicar a los pacientes que tomen un comprimido al menos 30 minutos antes de la actividad sexual esperada. En la mayoría de los pacientes, la capacidad de mantener un coito se ve mejorada durante un máximo de 36 horas.

En el caso de CIALIS para tomar una vez al día, se le debe indicar a los pacientes que tomen un comprimido aproximadamente a la misma hora todos los días sin importar del momento de la actividad sexual. Cialis es eficaz en mejorar la función eréctil durante el transcurso del tratamiento.

Texto revisado el 7 de agosto de 2008.

Eli Lilly and Company Indianapolis, IN 46285, USA

www.cialis.com

Copyright © 2003, 2008, Lilly USA, LLC. Todos los derechos reservados.

PV 6600 AMP

IMPRESO EN EE.UU.